

(19)日本国特許庁 (JP) (2)公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号  
特表2002-514228  
(P2002-514228A)

(43)公表日 平成14年5月14日(2002.5.14)

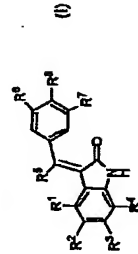
(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	PI	チート・ド (参考)
C 07 D 209/34		C 07 D 209/34	
A 61 K 31/404		A 61 K 31/404	
31/407		31/407	
31/41		31/41	
31/422		31/422	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全188頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号	特願平11-513639	(71)出願人	グラクソ、グループ、リミテッド
(86) (22)出願日	平成10年8月4日(1998.8.4)		イギリス国ミドルセックス、グリンフォード、パークレー、アベニユ、グラクソ、ウェルカム、ハウス (発明なし)
(85)翻訳文提出日	平成11年12月28日(1999.12.28)		
(86)国際出願番号	PCT/EP98/04844	(72)発明者	ロバート、ウォルトン、マックナット ジュニア
(87)国際公開番号	WO99/10325		
(87)国際公開日	平成11年3月4日(1999.3.4)		
(31)優先権主張番号	9716557.5		アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサ
(32)優先日	平成9年8月6日(1997.8.6)		ーチ、トライアングル、パーク、ファイ
(33)優先権主張国	イギリス (GB)		ズ、ムーア、ドライブ グラクソ、ウェルカム、インコーポレーテッド内
		(74)代理人	弁理士 佐藤 一雄 (特3名)

(54) [発明の名称] 受容体チロシンキナーゼ阻害剤、特にRAAFキナーゼ阻害剤としてのベンジリン-1、3-ジヒドロインドル-2-オン誘導体

(57) [要約]

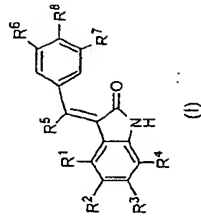
一般式(1)：〔式中、R<sup>1</sup>は、Hまたは所望によりR<sup>2</sup>と結合して5〜10員のアリール、ヘテロアリールもしくは複素環からなる群から選択される縮合環を形成していてもよく、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は独立に、H、HET、アリール、C<sub>1-12</sub>脂肪族、CN、NO<sub>2</sub>、ハロゲン、R<sup>10</sup>、-SR<sup>10</sup>、-S(O)R<sup>10</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-ONR<sup>11</sup>、-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NHR<sup>11</sup>、-COR<sup>11</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-CONRR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-OCONRR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>〕であり、ここでそのC<sub>1-12</sub>脂肪族は、所望によりC(O)、O、S、S(O)、SO<sub>2</sub>もしくはNR<sup>12</sup>から選択される1〜2基の挿入を1個または2個有していてもよく；そのHET、アリールもしくはC<sub>1-12</sub>脂肪族は所望により1〜3個のR<sup>10</sup>で置換されていてもよく；かつ、R<sup>2</sup>は所望によりR<sup>3</sup>と結合して5〜10員のアリール、ヘテロアリールもしくは複素環からなる群から選択される



(2)

【特許請求の範囲】

1. 式(1)：



(式中、

R<sup>1</sup>は、Hまたは所望によりR<sup>2</sup>と結合して5〜10員のアリール、ヘテロアリールもしくは複素環からなる群から選択される縮合環を形成していてもよく、このヘテロアリールもしくは複素環は1〜3個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子の0〜3個はNであり、そのヘテロ原子の0〜1個はOもしくはSであり、かつ、その縮合環は所望により1〜3個のR<sup>10</sup>で置換されていてもよく(ここで、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は下記の定義の通り)；

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は独立に、H、HET、アリール、C<sub>1-12</sub>脂肪族、CN、NO<sub>2</sub>、ハロゲン、R<sup>10</sup>、-SR<sup>10</sup>、-S(O)R<sup>10</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-ONR<sup>11</sup>、-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NHR<sup>11</sup>、-COR<sup>11</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-CONRR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-OCONRR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>〕であり、ここでそのC<sub>1-12</sub>脂肪族は、所望によりC(O)、O、S、S(O)、SO<sub>2</sub>もしくはNR<sup>12</sup>から選択される1〜2基の挿入を1個または2個有していてもよく；そのHET、アリールもしくはC<sub>1-12</sub>脂肪族は所望により1〜3個のR<sup>10</sup>で置換されていてもよく；かつ、R<sup>2</sup>は所望によりR<sup>3</sup>と結合して5〜10員のアリール、ヘテロアリールもしくは複素環からなる群から選択される

れる縮合環を形成していてもよく、そのヘテロアリールもしくは複素環は1〜3個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子の0〜3個はNであり、そのヘテロ原子の0〜1個はOもしくはSであり、かつ、その縮合環は所望により1〜3個のR<sup>10</sup>で置換されていてもよく(ここで、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は下記の定義の通り)；

3個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよく(ここで、HET、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は下記の定義に同じ)；

R<sup>4</sup>は、H、ハロゲン、NO<sub>2</sub>またはCNであり；

R<sup>5</sup>は、Hまたは所望により1〜3個のハロ、ヒドロキシルもしくはアリールで置換されていてもよいC<sub>1-12</sub>脂肪族であり；

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は独立に、ハロゲン、CN、NO<sub>2</sub>、-CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、または-OR<sup>11</sup>(ここで、R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>は下記の定義の通り)であり；

R<sup>8</sup>は、OH、NHSO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>またはNHCOCF<sub>3</sub>であり；

R<sup>9</sup>は各々独立に、ハロゲン、C<sub>1-12</sub>脂肪族、CN、-NO<sub>2</sub>、R<sup>10</sup>、-OR<sup>11</sup>、-SR<sup>11</sup>、-S(O)R<sup>10</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>COR<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NHR<sup>11</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-CONR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-OCONR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>またはC(NR<sup>12</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>(ここで、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は下記の定義の通り)であり；

R<sup>10</sup>は各々独立に、H、ハロゲン、C<sub>1-12</sub>脂肪族、アリールまたはHETであり、ここでそのC<sub>1-12</sub>脂肪族は所望によりO、S、S(O)、SO<sub>2</sub>もしくはNR<sub>2</sub>から選択される1〜2基の挿入を有していてもよく、ここでそのC<sub>1-12</sub>脂肪族、アリールまたはHETは所望により1〜3個のハロ、別のHET、アリール、CN、-SR<sup>12</sup>、-OR<sup>12</sup>、-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)R<sup>12</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>12</sup>COR<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>CON(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>12</sup>(NR<sup>12</sup>)NHR<sup>12</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-CON(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、-NR

<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-OCON(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>で置換されていてもよく(ここで、HETおよびR<sup>12</sup>は下記の定義の通り)；

R<sup>11</sup>は、HまたはR<sup>10</sup>であり；

R<sup>12</sup>は、H、C<sub>1-12</sub>脂肪族またはHETであり、ここでそのC<sub>1-12</sub>脂肪族は所望により1〜3個のハロゲンもしくはOHで置換されていてもよく(ここで、H

ETは下記の定義の通り)；かつ、

HETは、ベンゾフラン、ベンゾキサゾール、ジオキシン、ジオキサン、ジオキソラン、ジチア、ジチアジン、ジチアゾール、ジチオラン、フラン、イミダゾール、インドール、インダゾール、モルホリン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサチアゾール、オキサチアゾリジン、オキサジン、オキシアジアジン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キノリン、キナゾリン、チトラヒドロフラン、チトラジン、テトラゾール、チオフェン、チアジン、チアジアゾール、チアトリアゾール、チアジン、チアゾール、チオモルホリン、チオナフタレン、チオピラン、トリアジン、およびトリアゾールからなる群から選択される5〜10員の飽和または不飽和複素環である]

で示される化合物、ならびにそれらの医薬上許容される塩、生加水分解性エステル、生加水分解性アミド、生加水分解性カルバメート、生加水分解性カルボネート、生加水分解性ウレイド、溶媒和物、水和物、弱酸性塩またはプロドラッグ。

2. R<sup>1</sup>がH、または所望によりR<sup>2</sup>と結合して下記にHETとして定義されている群から選択される縮合環を形成していてもよく、ここでその縮合環は所望により1〜3個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよく(ここで、R<sup>2</sup>およびR<sup>9</sup>は下記の定義の通り)；

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が独立に、H、HET、アリール、C<sub>1-8</sub>脂肪族、CN、NO<sub>2</sub>、ハロゲン、R<sup>10</sup>、-OR<sup>10</sup>、-SR<sup>10</sup>、-S(O)R<sup>10</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>COR<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NHR<sup>11</sup>、-COR<sup>11</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-CONR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-OCONR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>であり、ここでそのC<sub>1-8</sub>脂肪族は、所望によりC(O)、O、S、S(O)、SO<sub>2</sub>もしくはNR<sup>12</sup>から選択される1〜2個の基の挿入を1〜2個有していてもよく；そのHET、アリールもしくはC<sub>1-8</sub>脂肪族は所望により1〜3個のR<sup>10</sup>で置換されていてもよく；かつ、R<sup>2</sup>は所望によりR<sup>3</sup>と結合

して下配に定義されている群から選択される縮合環を形成していてもよく、かつ、ここでその縮合環は所望により1〜3個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよく(ここで、HET、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は下配の定義の通り)；

R<sup>4</sup>が、H、ハロゲン、NO<sub>2</sub>またはCNであり；

R<sup>5</sup>が、Hまたは所望により1〜3個のハロ、OHもしくはアリールで置換されていてもよいC<sub>1-8</sub> 脂肪族であり；

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>が独立に、ハロゲン、CN、NO<sub>2</sub>、-CONRR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、または-OR<sup>11</sup> (ここで、R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>は下配の定義の通り)であり；

R<sup>8</sup>が、OH、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>またはNHCOCF<sub>3</sub>であり；

R<sup>9</sup>が各々独立に、ハロ、C<sub>1-8</sub> 脂肪族、CN、-NO<sub>2</sub>、R<sup>10</sup>、-OR<sup>11</sup>、-SR<sup>11</sup>、-S(O)R<sup>10</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>COR<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>CONRR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NHR<sup>11</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-CONRR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-OCONRR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>またはC(NR<sup>12</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>11</sup> (ここで、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は下配の定義の通り)であり；

R<sup>10</sup>が各々独立に、H、ハロゲン、C<sub>1-8</sub> 脂肪族、アリールまたはHETであり、ここでそのC<sub>1-8</sub> 脂肪族は所望によりO、S、S(O)、SO<sub>2</sub>もしくはNR<sup>12</sup>から

選択される1〜2基の挿入を有していてもよく、ここでそのC<sub>1-8</sub> 脂肪族、アリールまたはHETは所望により1〜3個のハロ、別のHET、アリール、CN、-SR<sup>12</sup>、-OR<sup>12</sup>、-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)R<sup>12</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>12</sup>COR<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>CON(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>12</sup>(NR<sup>12</sup>)NHR<sup>12</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-CON(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-OCON(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>で置換されていてもよく(ここで、HETおよびR<sup>12</sup>は下配の定義の通り)；

R<sup>11</sup>が、HまたはR<sup>10</sup>であり；

R<sup>12</sup>が、H、C<sub>1-8</sub> 脂肪族またはHETであり、そのC<sub>1-8</sub> 脂肪族は所望により

1〜3個のハロゲンもしくはOHで置換されていてもよく(ここで、HETは下配の定義の通り)であり；かつ、

HETが、ベンゾフラン、ベンゾキナゾール、ジオキシン、ジオキサン、ジオキソラン、ジチア、ジチアジン、ジチアゾール、ジチオラン、フラン、イミダゾール、インドール、インダゾール、モルホリン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサチアゾール、オキサチアゾリジン、オキサジン、オキシアジアジン、ヒペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キノリン、キナゾリン、テトラヒドロフラン、テトラジン、テトラゾール、チオフェン、チアジアジン、チアジアゾール、チアトリアゾール、チアジン、チアゾール、チオモルホリン、チアチアゾール、チオピラン、トリアジン、およびトリアゾールからなる群から選択される5〜10員の飽和または不飽和複素環である、請求項1記載の式(1)の化合物、ならびにそれらの医薬上許容される塩、生加水分解性エステル、生加水分解性アミド、生加水分解性カルバメート、生加水分解性カルボネート、生加水分解性ラレイド、溶媒和物、水和物、弱酸性塩またはプロドラッグ。

3. R<sup>1</sup>がHであるか、または所望によりR<sup>2</sup>と結合して縮合ピリジン、縮合ト

リアゾールもしくは縮合アミノ置換トリアゾールからなる群から選択される縮合環を形成していてもよく；

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が独立に、H、HET、アリール、C<sub>1-8</sub> 脂肪族、-R<sup>12</sup>NH<sub>2</sub>、R<sup>12</sup>-ハロゲン、CN、NO<sub>2</sub>、ハロゲン、R<sup>10</sup>、-OR<sup>10</sup>、-SR<sup>10</sup>、-S(O)R<sup>10</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>COR<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>CONRR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NHR<sup>11</sup>、-COR<sup>11</sup>、-COR<sup>11</sup>NR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-CONRR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-OCONRR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-C(NH)R<sup>11</sup>、-C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>であり、ここでそのC<sub>1-8</sub> 脂肪族は、C(O)基の挿入を所望により有していてもよく；そのHET、アリールもしくはC<sub>1-8</sub> 脂肪族は所望により1〜3個のR<sup>10</sup>で置換されていてもよく；かつ、R<sup>2</sup>は所望によりR<sup>3</sup>と結合して下配にHETとして定義されている群から選択される縮合環を形成し

ていてもよく、かつ、その縮合環は所望により1〜3個のR<sup>9</sup>で置換されているもよく(ここで、HET、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は下記の定義の通り)；

R<sup>9</sup>が、H、ハロゲン、NO<sub>2</sub>またはCNであり；

R<sup>9</sup>が、Hまたは所望により1〜3個のハロゲン、OHもしくはアリールで置換されているもよいC<sub>1-6</sub>脂肪族であり；

R<sup>9</sup>およびR<sup>7</sup>が独立に、ハロゲン、CN、NO<sub>2</sub>、-CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、または-OR<sup>11</sup>(ここで、R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>は下記の定義の通り)であり；

R<sup>9</sup>が、OH、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>またはNHCOCF<sub>3</sub>であり；

R<sup>9</sup>が各々独立に、ハロ、C<sub>1-6</sub>脂肪族、CN、-NO<sub>2</sub>、R<sup>10</sup>、-OR<sup>11</sup>、-SR<sup>11</sup>、-S(O)R<sup>10</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>COR<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NHR<sup>11</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-CONR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-SO<sub>2</sub>N

R<sup>12</sup>

R<sup>11</sup>、-OCONR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>またはC(NR<sup>12</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>(ここで、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は下記の定義の通り)であり；

R<sup>10</sup>が各々独立に、H、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>脂肪族、アリールまたはHETであり、ここでそのC<sub>1-6</sub>脂肪族は所望によりO、S、S(O)、SO<sub>2</sub>もしくはNR<sup>12</sup>から選択される1〜2基の挿入を有しているもよく、ここでそのC<sub>1-6</sub>脂肪族、アリールまたはHETは所望により1〜3個のハロ、別のHET、アリール、C、N、NO<sub>2</sub>、-R<sup>12</sup>、-SR<sup>12</sup>、-OR<sup>12</sup>、-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>12</sup>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)R<sup>12</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>12</sup>COR<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>CON(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>12</sup>(NR<sup>12</sup>)NHR<sup>12</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-CON(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-OCON(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、またはトリフルオロで置換されているもよく(ここで、HETおよびR<sup>12</sup>は下記の定義の通り)；

R<sup>11</sup>が、HまたはR<sup>10</sup>であり；

R<sup>12</sup>が、H、C<sub>1-6</sub>脂肪族、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロゲン、アリールま

またはHETであり、そのC<sub>1-6</sub>脂肪族は所望により1〜3個のハロゲンもしくはOHで置換されているもよく(ここで、HETは下記の定義の通り)；

HETが、ジオキシシ、ジオキサシ、ジオキソラン、ジチア、ジチアジン、ジチアゾール、ジチオラン、フラン、イミダゾール、イミダゾピリジン、モルホリン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサチアゾール、オキサジアジン、オキサジン、オキシアジアジン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピトラヒドロフラン、ピトラジン、チオフェン、チアジアジン、チアジアゾール、チアトリアゾール、チアジン、チアゾール、チオモルホリン、チオピラン、チオキソトリアジン、トリアジン、およびトリアゾールからなる群から選択される5または6員の飽和または不飽和ヘテロアリール環である、請求項1または請求項2記載の式(I)の化合物、ならびにそれらの医薬上許容される塩、生加水分解性エステル、生加水分解性アミド、生加水分解性カルバメート、生加水分解性カルボネート、生加水分解性ウレイド、溶媒和物、水和物、親和性試薬またはプロドラッグ。

4. R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が、メチル置換した縮合ピリジンである縮合環をさらに含んでなる、請求項3記載の化合物。

5. R<sup>1</sup>が、Hまたは所望によりR<sup>2</sup>と結合して5〜10員のアリール、ヘテロアリールもしくは複素環からなる群から選択される縮合環を形成しているもよく、そのヘテロアリールもしくはその複素環は1〜3個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子の0〜3個はNであって、そのヘテロ原子の0〜1個はOもしくはSであり、かつ、その縮合環は所望により1〜3個のR<sup>3</sup>で置換されているもよく(ここで、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は下記の定義の通り)；

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が独立に、H、HET、アリール、C<sub>1-12</sub>脂肪族、CN、NO<sub>2</sub>、ハロゲン、R<sup>10</sup>、-OR<sup>10</sup>、-SR<sup>10</sup>、-S(O)R<sup>10</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>COR<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>COR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NHR<sup>11</sup>、-COR<sup>11</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-CONR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-OCONR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>



、 $-C(NR^{12})NR^{12}R^{11}$  であり、ここでその  $C_{1-12}$  脂肪族は、所望により  $C(O), O, S, S(O), SO_2$  または  $NR^{12}$  から選択される1～2基の挿入を1個または2個有している；その  $HET$ 、アリールもしくは  $C_{1-12}$  脂肪族は所望により1～3個の  $R^{10}$  で置換されている；かつ、 $R^2$  は所望により  $R^3$  と結合して5～10員のアリール、ヘテロアリールもしくは複素環からなる群から選択される縮合環を形成している；かつ、そのヘテロアリールもしくは複素環は0～3個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子の0～3個は  $N$  であって、そのヘテロ原子の0～1個は  $O$  もしくは  $S$  であり、かつ、その縮合環は所望により1～3個の  $R^9$  で置換されている；ここで、 $HET, R^9, R^{10}, R^{11}$  および  $R^{12}$  は下記の定義の通り）であり；

$R^1$  が、 $H$ 、ハロゲン、 $NO_2$  または  $CN$  であり；

$R^2$  が、 $H$  または所望により1～3個のハロ、ヒドロキシルもしくはアリールで置換されている； $C_{1-12}$  脂肪族であり；

$R^3$  および  $R^4$  がハロゲンであり；

$R^5$  が  $OH$  であり；

$R^6$  が各々独立に、ハロゲン、 $C_{1-12}$  脂肪族、 $CN, -NO_2, R^{10}, -OR^{11}, -SR^{11}, -S(O)R^{10}, -SO_2R^{10}, -NR^{10}R^{11}, -NR^{11}R^{12}, -NR^{12}COR^{11}, -NR^{12}CO_2R^{11}, -NR^{12}CONR^{11}R^{12}, -NR^{12}SO_2R^{11}, -NR^{12}C(NR^{12})NHR^{11}, -CO_2R^{11}, -CONR^{12}R^{11}, -SO_2NR^{12}R^{11}, -OCONR^{12}R^{11}$  または  $C(NR^{12})NR^{12}R^{11}$  (ここで、 $R^{10}, R^{11}$  および  $R^{12}$  は下記の定義の通り) であり；

$R^{10}$  が各々独立に、 $H$ 、ハロゲン、 $C_{1-12}$  脂肪族、アリールまたは  $HET$  であり、ここでその  $C_{1-12}$  脂肪族は所望により  $O, S, S(O), SO_2$  もしくは  $NR^{12}$  から選択される1～2基の挿入を有している；かつ、ここでその  $C_{1-12}$  脂肪族、アリールまたは  $HET$  は所望により1～3個のハロ、別の  $HET$ 、アリール、 $CN, -SR^{12}, -OR^{12}, -N(R^{12})_2, -S(O)R^{12}, -SO_2R^{12}, -SO_2N(R^{12})_2, -NR^{12}COR^{12}, -NR^{12}CO_2R^{12}, -NR^{12}CON(R^{12})_2, -NR^{12}(NR^{12})NHR^{12}, -CO_2R^{12}, -CON(R^{12})_2, -$

$NR^{12}SO_2R^{12}, -OCON(R^{12})_2$  で置換されている；ここで、 $HET$  および  $R^{12}$  は下記の定義の通り) であり；

$R^{11}$  が、 $H$  または  $R^{10}$  であり；

$R^{12}$  が、 $H, C_{1-12}$  脂肪族または  $HET$  であり、その  $C_{1-12}$  脂肪族は所望により1～3個のハロゲンもしくは  $O$  で置換されている；ここで、 $HET$  は下記の定義の通り)；かつ、

$HET$  が、ベンゾフラン、ベンゾキゾール、ジオキシン、ジオキサン、ジオ

キソラン、ジチアベン、ジチアジン、ジチアゾール、ジチオラン、フラン、イミダゾール、インドール、インダゾール、モルホリン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサチアゾール、オキサチアゾリジン、オキサジン、オキサジアジン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キノリン、キナゾリン、テトラヒドロフラン、テトラジン、テトラゾール、チオフェン、チアジン、チアジアジン、チアジゾール、チアトリアゾール、チアジン、チアゾール、チオモルホリン、チオナフタレン、チオピラン、トリアジン、およびトリアゾールからなる群から選択される5～10員の飽和または不飽和複素環である、請求項1記載の式(1)の化合物、ならびにそれらの医薬上許容される塩、生加水分解性エステル、生加水分解性アミド、生加水分解性カルバメート、生加水分解性カルボネート、生加水分解性ウレイド、溶媒和物、水和物、親和性試薬またはプロドラッグ。

6.  $R^1$  が、 $H$  または所望により  $R^2$  と結合して5～10員のアリール、ヘテロアリールもしくは複素環からなる群から選択される縮合環を形成している；かつ、そのヘテロアリールもしくはその複素環は1～3個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子の0～3個は  $N$  であって、そのヘテロ原子の0～1個は  $O$  もしくは  $S$  であり、かつ、その縮合環は所望により1～3個の  $R^9$  で置換されている；

$R^2$  および  $R^9$  が独立に、 $H, HET, \text{アリール}, C_{1-12}$  脂肪族、 $CN, NO_2$ 、ハロゲン、 $R^{10}, -OR^{10}, -SR^{10}, -S(O)R^{10}, -SO_2R^{10}, -NR^{10}R^{11}, -NR^{11}R^{12}, -NR^{12}COR^{11}, -NR^{12}CO_2R^{11}, -NR^{12}C$

$\text{ONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{NR}^{12})\text{NHR}^{11}$ 、 $-\text{COR}^{11}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{12}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OCONR}^{12}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{12})\text{NR}^{12}\text{R}^{11}$  であり、ここでその  $\text{C}_{1-12}$  脂肪族は、所望により  $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{SO}_2$  または  $\text{NR}^{12}$  から選択される 1～2 基の挿入を 1 個また

は 2 個有しているもよく；その  $\text{HET}$ 、アリールもしくは  $\text{C}_{1-12}$  脂肪族は所望により 1～3 個の  $\text{R}^{10}$  で置換されていてもよく；かつ、 $\text{R}^9$  は所望により  $\text{R}^9$  と結合して 5～10 員のアリール、ヘテロアリールもしくは複素環からなる群から選択される縮合環を形成しているもよく、そのヘテロアリールもしくは複素環は 0～3 個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子の 0～3 個は  $\text{N}$  であって、そのヘテロ原子の 0～1 個は  $\text{O}$  もしくは  $\text{S}$  であり、かつ、その縮合環は所望により 1～3 個の  $\text{R}^9$  で置換されていてもよく（ここで、 $\text{HET}$ 、 $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$  および  $\text{R}^{12}$  は下記の定義の通り）であり；

$\text{R}^6$  が、 $\text{H}$ 、ハロゲン、 $\text{NO}_2$  または  $\text{CN}$  であり；

$\text{R}^5$  が、 $\text{H}$  または所望により 1～3 個のハロ、ヒドロキシルもしくはアリールで置換されていてもよい  $\text{C}_{1-12}$  脂肪族であり；

$\text{R}^6$  および  $\text{R}^7$  が独立に、プロモまたはクロロであり；

$\text{R}^8$  が  $\text{OH}$  であり；

$\text{R}^9$  が各々独立に、ハロゲン、 $\text{C}_{1-12}$  脂肪族、 $\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OR}^{11}$ 、 $\text{SR}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{COR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{CO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{NR}^{12})\text{NHR}^{11}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{12}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OCONR}^{12}\text{R}^{11}$  または  $\text{C}(\text{NR}^{12})\text{NR}^{12}\text{R}^{11}$ （ここで、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$  および  $\text{R}^{12}$  は下記の定義の通り）であり；

$\text{R}^{10}$  が各々独立に、 $\text{H}$ 、ハロゲン、 $\text{C}_{1-12}$  脂肪族、アリールまたは  $\text{HET}$  であり、ここでその  $\text{C}_{1-12}$  脂肪族は所望により  $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{SO}_2$  もしくは  $\text{NR}^{11}$  から選択される 1～2 基の挿入を有しているもよく、ここでその  $\text{C}_{1-12}$  脂肪族、アリールまたは  $\text{HET}$  は所望により 1～3 個のハロ、別の  $\text{HET}$ 、アリール、

$\text{CN}$ 、 $-\text{SR}^{12}$ 、 $-\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{COR}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{CO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{CON}(\text{R}^{12})_2$

$^2)_2$ 、 $-\text{NR}^{12}(\text{NR}^{12})\text{NHR}^{12}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{OCON}(\text{R}^{12})_2$  で置換されていてもよく（ここで、 $\text{HET}$  および  $\text{R}^{12}$  は下記の定義の通り）であり；

$\text{R}^{11}$  が、 $\text{H}$  または  $\text{R}^{10}$  であり；

$\text{R}^{12}$  が、 $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-12}$  脂肪族または  $\text{HET}$  であり、その  $\text{C}_{1-12}$  脂肪族は所望により 1～3 個のハロゲンもしくは  $\text{O}$ 、 $\text{H}$  で置換されていてもよく（ここで、 $\text{HET}$  は下記の定義の通り）であり；かつ、

$\text{HET}$  が、ベンゾフラン、ベンゾキサゾール、ジオキサシン、ジオキサソ、ジオキソラン、ジチアア、ジチアジン、ジチアゾール、ジチオラン、フラン、イミダゾール、インドール、インダゾール、モルホリン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサチアゾール、オキサチアゾリジン、オキサジン、オキシアジアジン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キノリン、キナゾリン、テトラヒドロフラン、テトラジン、テトラゾール、チオフェン、チアジアジン、チアジアゾール、チアトリアゾール、チアジン、チアゾール、チオモルホリン、チオナフタレン、チオピラン、トリアジン、およびトリアゾールからなる群から選択される 5～10 員の飽和または不飽和複素環である、請求項 5 記載の式 (1) の化合物、ならびにそれらの医薬上許容される塩、生加水分解性エステル、生加水分解性アミド、生加水分解性カルバマート、生加水分解性カルボネート、生加水分解性ウレイド、溶媒和物、水和物、親和性結晶またはプロドラッグ。

7.  $\text{R}^1$  が、 $\text{H}$  または所望により  $\text{R}^2$  と結合して 5～6 員のヘテロアリール環からなる群から選択される縮合環を形成しているもよく、そのヘテロアリール環は 0～2 個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子の 0～2 個は  $\text{N}$  であって、そのヘテロ原子の 0～2 個は  $\text{O}$  もしくは  $\text{S}$  であり、かつ、その縮合環は所望により 1～3 個の  $\text{R}^9$  で置換されていてもよく（ここで、 $\text{R}^2$  および  $\text{R}^9$  は下記の定義の通り）であり；

通り)；

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が独立に、H、HET、フェニル、C<sub>1-6</sub>脂族、-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-COR<sup>11</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-CONR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>であり、そのHET、フェニルもしくはC<sub>1-6</sub>脂族は所望によりR<sup>10</sup>で置換されていてもよく；かつ、R<sup>2</sup>は所望によりR<sup>3</sup>と結合して5員の複素環を形成していてもよく、その複素環は0～1個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子はNであって、そのヘテロ原子の0～1個はOもしくはSであり、かつその複素環は所望によりR<sup>9</sup>で置換されていてもよく(ここで、HET、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は下記の定義の通り)；

R<sup>4</sup>がHであり；

R<sup>5</sup>がHであり、

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>が独立に、プロモまたはクロロであり；

R<sup>8</sup>がOHであり；

R<sup>9</sup>が、H、C<sub>1-6</sub>脂族、または-COR<sup>10</sup>(ここで、R<sup>10</sup>は下記の定義の通り)であり；

R<sup>10</sup>が、H、C<sub>1-6</sub>脂族またはアミノであり；

R<sup>11</sup>がH、C<sub>1-6</sub>脂族、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>脂族、フェニル、フェニル-C<sub>1-6</sub>脂族またはHETであり；

R<sup>12</sup>が、H、C<sub>1-6</sub>脂族、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>脂族または(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>N-C<sub>1-6</sub>脂族であり；かつ、

HETがオキサゾール、ピリジン、テトラゾールおよびチアゾールからなる群から選択される複素環である、請求項6記載の式(1)の化合物、ならびにそれらの医薬上許容される塩、生加水分解性エステル、生加水分解性アミド、生加水分解性カルバメート、生加水分解性カルボネート、生加水分解性ウレイド、溶媒和物、水和物、親和性塩またはプロドラッグ。

8. R<sup>1</sup>がHであり；

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が独立に、H、HET、フェニル、C<sub>1-6</sub>脂族、シアノ、ハロゲン、-COR<sup>11</sup>、または-CONR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>であり、そのHET、フェニルもし

くはC<sub>1-6</sub>脂族は所望によりR<sup>10</sup>で置換されていてもよく(ここで、HET、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は下記の定義の通り)；

R<sup>4</sup>がHであり；

R<sup>5</sup>がHであり；

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>が独立に、プロモまたはクロロであり；

R<sup>8</sup>がOHであり；

R<sup>9</sup>が、H、C<sub>1-6</sub>脂族、オキソまたはシアノであり；

R<sup>11</sup>が、H、C<sub>1-6</sub>脂族、トリハロ-C<sub>1-6</sub>脂族、フェニルまたはニトロ置換フェニルであり；

R<sup>12</sup>が、H、C<sub>1-6</sub>脂族、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>脂族であり；かつ、

HETがチオフェンまたはピリジンである、請求項6記載の式(1)の化合物、ならびにそれらの医薬上許容される塩、生加水分解性エステル、生加水分解性アミド、生加水分解性カルバメート、生加水分解性カルボネート、生加水分解性ウレイド、溶媒和物、水和物、親和性塩またはプロドラッグ。

9. R<sup>8</sup>がOHであり、かつ、そのOHがカルバモイル複合体と結合して生加水分解性カルバメートとなり、ここでそのカルバモイル複合体がジエチルアミノカルボニル、N-(2-ヒドロキシエチル)アミノカルボニル、N、N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノカルボニル、ヒドロキシエチルオキシエチルアミノカルボニル、4-メルホリノカルボニルおよび4-メチル-1-ヒペラジニルカルボニルからなる群から選択される、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

10. R<sup>8</sup>がOHであり、かつ、そのOHがカルボネート複合体と結合して生加水分解性カルボネートとなり、ここでそのカルボニル複合体がフェニルメチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、およびピリジンメチルオキシカルボニルからなる群から選択される、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

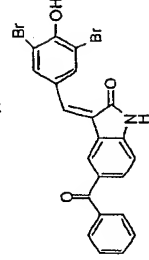
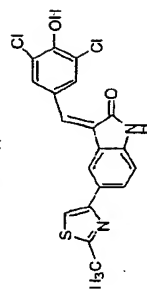
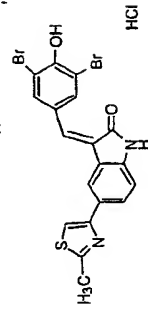
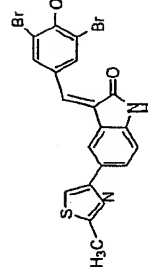
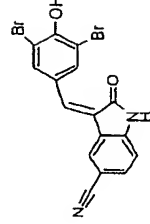
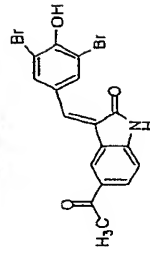
11. R<sup>8</sup>がOHであり、かつ、そのOHがエステル複合体と結合して生加水分解性カルボネートとなり、ここでそのカルボニル複合体がフェニルメチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、およびピリジンメチルオキシカルボニルからなる群から選択される、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

(15)

特表2002-514228

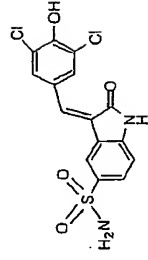
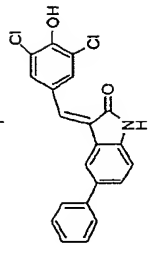
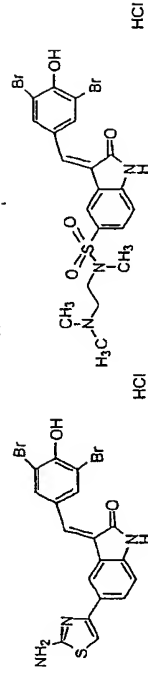
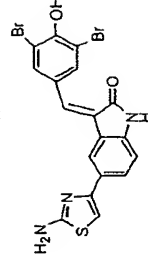
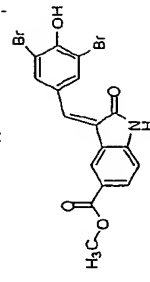
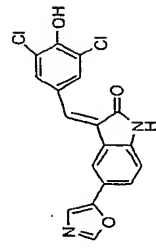
分解性エステルとなり、ここでそのエステル塩体がトープチルカルボニルオキシシメチルである、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

12. 下記からなる群から選択される、請求項1記載の化合物。

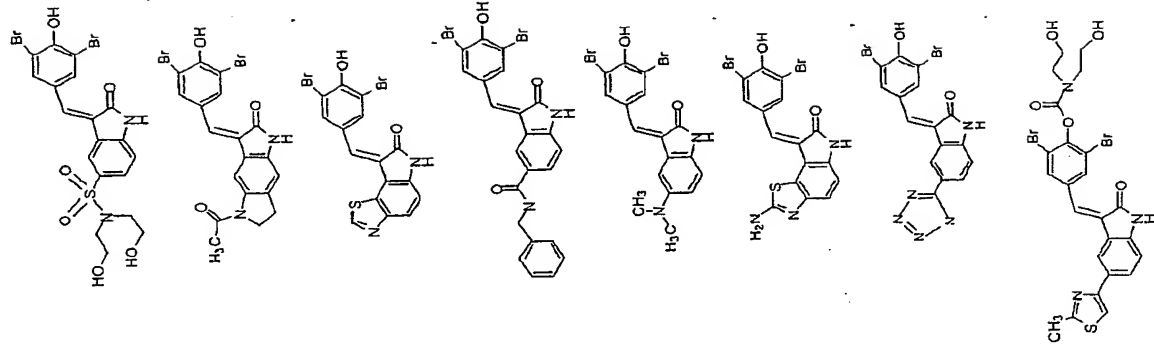


(16)

特表2002-514228

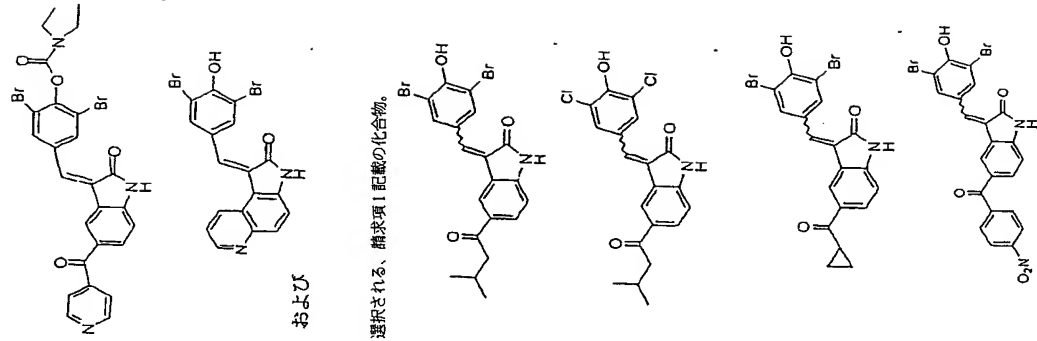


(17)



特表2002-514228

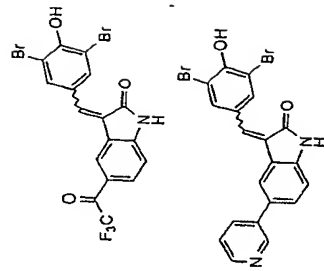
(18)



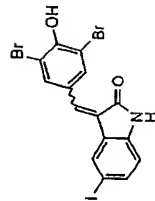
および

13. 下記からなる群から選択される、請求項1記載の化合物。

(19)



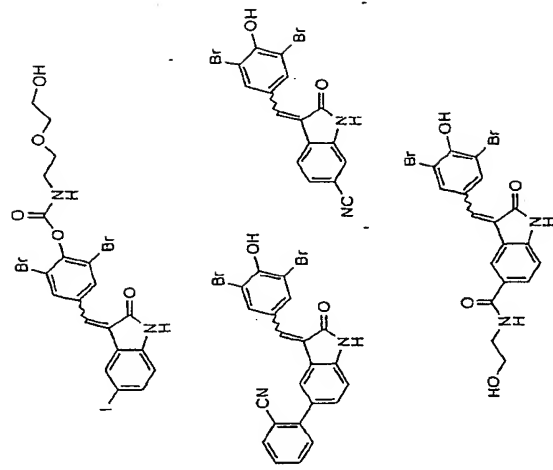
および



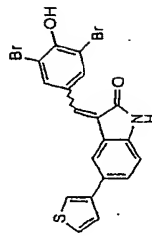
14. 下記からなる群から選択される、請求項1記載の化合物。

特表2002-514228

(20)

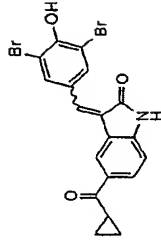
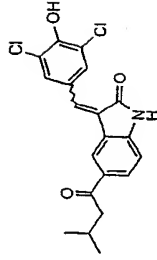


および

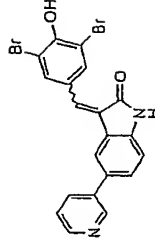


15. 下記からなる群から選択される、請求項1記載の化合物。

特表2002-514228



および

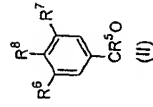


16. E型幾何異性体である、請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物。
17. Z型幾何異性体である、請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物。
18. Z型幾何異性体とE型幾何異性体の混合物である、請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物。
19. キラル炭素原子を有し、右旋性である、請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物。
20. キラル炭素原子を有し、左旋性である、請求項1～15のいずれか1項

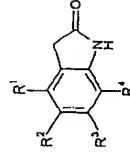
に記載の化合物。

21. キラル炭素原子を有し、右旋性と左旋性の混合物である、請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物。
22. 化合物3- (3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン) -5-ヒリト-3-イル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン。
23. そのE型幾何異性体としての請求項22記載の化合物。
24. そのZ型幾何異性体としての請求項22記載の化合物。
25. そのEおよびZ型幾何異性体の混合物としての請求項22記載の化合物。
26. 治療に用いられる請求項1～25のいずれか1項に記載の化合物。
27. 医薬上許容される塩と、医薬上有効な量の請求項1～25のいずれか1項に記載の化合物を含んでなる医薬組成物。

28. 式 (II)



(式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は請求項1の定義に同じ) の化合物を、式 (I)



(III)

- (式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は請求項1の定義に同じ) の化合物と反応させることを含んでなる、請求項1記載の式 (I) の化合物の製造方法。
29. プロテインキナーゼ活性によって媒介される疾患の治療のための医薬の製造に用いられる、請求項1～25のいずれか1項に記載の化合物。

30. 変異型 *ras* 遺伝子によって引き起こされる障害によって媒介される疾患の治療のための医薬の製造に用いられる、請求項1～25のいずれか1項に記載の化合物。

31. アップレギュレートされたチロシンキナーゼシグナリング経路によって媒介される疾患の治療のための医薬の製造に用いられる、請求項1～25のいずれか1項に記載の化合物。

32. マイトジェン活性化プロテインキナーゼによって媒介される疾患の治療のための医薬の製造に用いられる、請求項1～25のいずれか1項に記載の化合物。

33. *cRaf* キナーゼによって媒介される疾患の治療のための医薬の製造に用いられる、請求項1～25のいずれか1項に記載の化合物。

34. *abl*, *ATK*, *bcr-abl*, *Blk*, *Btk*, *Btk*, *ckl*, *c-met*, *c-src*, *CDK1*, *CDK2*, *CDK4*, *CDK6*, *CSF1R*, *CSK*, *EGFR*, *ErbB2*, *ErbB3*, *ErbB4*, *ERK*, *Fak*, *fes*, *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *FGFR4*, *FGFR5*, *Fgr*, *FLK-4*, *flt-1*, *Fps*, *Frk*, *Fyn*, *Hck*, *IGF-1R*, *INS-R*, *Jak*, *KDR*, *Lck*, *Lyn*, *MEK*, *cRaf1*, *p*

38. *PDGFR*, *PIK*, *PKC*, *PK2*, *ros*, *tlc1*, *tlc2*, *TRK*, *Yes*, および *Zap70* からなる群から選択されるキナーゼによって媒介される疾患の治療する方法であって、薬理学的に有効な量の請求項1に記載の化合物をそれと必要とする哺乳類に投与する工程を含んでなる方法。

35. マイトジェン活性化プロテインキナーゼによって媒介される疾患の治療する方法であって、薬理学的に有効な量の請求項1に記載の化合物をそれと必要とする哺乳類に投与する工程を含んでなる方法。

36. *cRaf1* キナーゼによって媒介される疾患の治療する方法であって、薬理学的に有効な量の請求項1に記載の化合物をそれと必要とする哺乳類に投与する工程を含んでなる方法。

37. 腫瘍の増殖を阻害する、器官移植の拒絶反応を防ぐ、慢性的創傷を治療する、または再狭窄、慢性関節リウマチ、血管形成、肝硬変、アテローム性動脈硬化症、腎炎、糖尿病性腎症、慢性腎臓病、血圧性微小血管障害症候群、糸球体症、乾癪、真性糖尿病、炎症、および神経変性病からなる群から選択される病状を治療する方法であって、薬理学的に有効な量の請求項1に記載の化合物をそれと必要とする患者に投与する工程を含んでなる方法。



## 【発明の詳細な説明】

受容体チロシンキナーゼ阻害剤、特にRAFキナーゼ阻害剤としてのベンジリン

## ー1、3-ジヒドロインドルー2-オン誘導体

## 発明の背景

本発明は、新規化合物、新規組成物、それらの使用方法、およびそれらの製造方法に関し、かかる化合物は一般にマイトジェンにより活性化されるシグナリング経路の変更、特に、腫瘍の増殖をはじめとする病状など病理学上異常な細胞増殖を伴う、プロテインキナーゼの阻害または拮抗作用によって軽減される病状において薬剤として一般に医薬上有用である。前記の薬理学的活性は哺乳類の治療に有用である。特に本発明は、細胞増殖に関連する疾患の治療のためにcRafー1キナーゼ阻害を示すベンジリンデンオキシインドル種誘導体に関する。

さらに詳細には、本発明の化合物はある形態の癌の治療に使用でき、これを使用することによりある既存の癌の化学療法に付加的または相乗的作用をもたらすことができ、かつ/またはある既存の癌の化学療法および放射線の有効性を回復させることができる。現在、細胞増殖によって特徴づけられる癌の領域ではかかる治療薬が必要とされている。

## 発明の背景

癌は、細胞分裂、分化、およびアポトーシス細胞死を制御する正常なプロセスの脱制御に起因する。プロテインキナーゼがこの調節プロセスにおいて重要な役割を果たしている。限定されるものではないが、かかるキナーゼの一部として、abl、ATK、bcr-abl、Blk、Brk、Btk、c-kil、cimet, c-src、CDK1、CDK2、CDK4、CDK6、cRaf1、CSF1R、CSK、EGFR、Erbb2、Erbb3、Erbb4、ERK

Fak、fes、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FGFR5、Fgr、FLK-4、flt-1、Fps、Frk、Fyn、Hck、IGF-IR、INS-R、Jak、KDR、Lck、Lyn、MEK、p38、PDGFR、PIK、PKC、PYK2、ros、tie1、tie2、TRK、Y

es、およびZap70が挙げられる。哺乳類の生物学では、かかるプロテインキナーゼは、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ(MAPK)シグナリング経路を含んでなる。MAPKシグナリング経路は、ras遺伝子の突然変異や増殖因子受容体の脱調節などのような種々の一般的な疾病に関連するメカニズムによって不適当に活性化される(Magnuson et al, *Scaltnars In Cancer Biology*, 1994(5), 247-252)。従って、プロテインキナーゼの阻害が本発明の目的である。

さらに、プロテインキナーゼは、中枢神経系障害(アルツハイマー病など)、炎症性疾患(乾癬など)、骨の疾病(骨粗鬆症など)、アテローム性動脈硬化症、再発性癌、血栓症、代謝障害(糖尿病など)、および感染症(ウイルスおよび真菌感染)における標的として関与している。

キナーゼ調節を含む最もよく研究されている経路の1つに、細胞表面にある受容体から終への細胞シグナリングがある(Crews and Erikson, 1993)。この経路の一例として、増殖因子受容体チロシンキナーゼ(EGF-R、PDGF-R、VEGF-R、IGF1-R、インスリン受容体など)のメンバーが、Stichorシンキナーゼ、ならびにRaf、MeKおよびErkセリン/チロシンキナーゼファミリーなどの他のキナーゼへ、リン酸化を介してシグナルを伝達するキナーゼカスケードがある(Crew and Erikson, 1993; Ihle et al., 1994)。これらのキナーゼの各々はいくつかのファミリーのメンバーにより代表され(Pelech and Sanger, 1992)、それらは関連してはいるが機能的に異なる役割を果たしている。増殖因子シグナリング経路の調節が欠如すると、癌ならびに他の病状がしばしば起こる。

キナーゼによって媒介されるシグナルはまた、細胞周期のプロセスを調節することによる細胞の増殖、死滅および分化を制御することも示されている(Massague and Roberts, 1995)。真核生物の細胞周期の進行は、サイクリン依存性キナーゼ(CDK)と呼ばれるキナーゼのファミリーによって制御される(Meyerson et al., 1992)。CDK活性化の調節は複雑であるが、CDKとサイクリンファミリーの調節サブユニットのメンバーとの会合が必要である(Draetta et al., 1993; Murray and Kirschner, 1989; Solomon et al., 1992)。さらなるレベルの調節は、CDK

サブユニットのリン酸化を活性化すること、および不活性化することの双方を介して起こる (Oraetta, 1993; Ducommun et al., 1991; Cantier et al., 1989; Could a nd Nurse, 1989; Krek and Nigg, 1991; Murray and Kirschner, 1989; Solomon et al., 1992; Solomon et al., 1990)。細胞周期の正常な進行には、種々のサイクリン／CDK複合体の活性化および不活性化を統合することが必要である (Pines, 1993; Sherr, 1993)。重要な G1-S 期と G2-M 期双方の移行は、種々のサイクリン／CDK 活性の活性化によって制御される。G1 期では、サイクリン D／CDK4 とサイクリン E／CDK2 の双方が S 期の開始を媒介すると考えられている (Matsushime et al., 1994; Ohtsubo and Roberts, 1993; Quelle et al., 1993; Resn itzky et al., 1994)。S 期の進行はサイクリン A／CDK2 の活性を要する (Gir ard et al., 1991; Pagano et al., 1992; Rosenblatt et al., 1992; Walker and Maller, 1991; Zindy et al., 1992)。一方、分裂中期の開始には、サイクリン A／cd c 2 (CDK1) およびサイクリン B／cd c 2 の活性化が必要とされる (Dra etta, 1993; Girard et al., 1991; Murray and Kirschner, 1989; Pagano et al., 1992; Rosenblatt et al., 1992; Solomon et al., 1992; Walker and Maller, 1991; Zindy et al., 1992)。従って、CDK 調節の制御の欠如がしばしば、過増殖性の疾病 および癌を引き起こすことに驚くことではない (Hunter and Pines, 1994; Lees, 1995; Pines, 1992)。

キナーゼ c R a f 1 は 2 つの方法で細胞の増殖を調節する。この酵素は、R a f /MEK /ERK プロテインキナーゼカスケードを介して細胞分裂を正の方向に調節する。この活性化は、c R a f 1 が触媒するプロテインキナーゼ MEK1 のリン酸化の結果である。MEK1 はプロテインキナーゼ ERK をリン酸化し、活性化する。ERK は細胞分裂に必要な転写因子をリン酸化し、調節する (Avruch et al., 1985; 1994 (19) 278-283)。c R a f 1 は、アポトーシスの重要なレギュレーターである B c l-2 の活性化の調整によって細胞死を負の方向に調節する。この調節には B c l-2 フォミリーのメンバーの直接のリン酸化が伴う (Oajewski and Thompson, Cell: 1996 (87) 619-628)。c R a f 1 によって媒介される細胞増殖の調節に関するこれらの触媒は双方とも、c R a f 1 のキナーゼ活性を必要と

する。

c R a f 1 はヒトの癌に一般的な事象により脱調節される。例えば、r a s 遺伝子は以下の代表的なヒトの一次癌で後に示される頻度で変異している：肺 (腺癌)、30%；結腸 (腺癌)、50%；肝臓癌、90%；精上皮腫、40%；甲状腺、50% (McCormick, Ras oncogenes in Oncogenes and the molecular origin s of cancer: 1989, 125-146)。c R a f 1 はまた、c s t c、E r b B 2、E G F R および b c r /a b i をはじめとするチロシンキナーゼの脱調節により活性化される。これらの結果は、乳癌、結腸癌、および肺癌、ならびに慢性骨髄性白血病に関与している (Fearon, Genetic lesions in human cancer, in Molecular oncology, 1996, 143-178)。さらに、R a f アンチセンスの文獻は、in vivo 腫瘍マウスモデルで R a f タンパク質レベルの低下が腫瘍の増殖速度の低下と相関していることを報告している。従って、c R a f 1 のキナーゼ活性の阻害剤は広範なヒト癌一般の有効な治療を提供するはずである。

これらの病状の媒介または維持に関わるキナーゼ阻害剤は、これらの疾患の新規治療法の典型である。かかるキナーゼの例としては、随定されるものではないが、(1) 癌における S r c (Brickell, 1992; Courtncldge, 1994)、r a t (Powls, 1994) およびサイクリン依存性キナーゼ (CDK) 1、2 および 4 (Hunter and Pines, 1994; Lees, 1995; Pines, 1992) の阻害、(2) 再狭窄における CDK 2 または PD C F-R キナーゼの阻害 (Buchdunger et al., 1995)、(3) アルツハイマー病における CDK 5 および G S K 3 キナーゼの阻害 (Aplin et al., 1996; Hosol et al., 1995)、(4) 骨粗鬆症における c-S r c キナーゼの阻害 (Tanaka et al., 1996)、(5) 2 型糖尿病における G S K-3 キナーゼの阻害 (Borthwick et al., 1995)、(6) 炎症における p 3 8 キナーゼの阻害 (Badger et al., 1996)、(7) 血管形成における V E G F-R 1-3、ならびに T I E-1 および 2 キナーゼの阻害 (Shawver et al., 1997)、(8) ウイルス感染症における U L 9 7 キナーゼの阻害 (He et al., 1997)、(9) 骨および造血の疾患における C S F-1 R キナーゼの阻害 (Myers et al., 1997) および (10) 自己免疫疾患および移植拒絶反

応におけるLc核酸キナーゼの阻害 (Myers et al., 1997) が挙げられる。

本発明は、抗癌性を有するばかりでなく、セリン/トレオニンキナーゼ c R a f 1 の選択的かつ効力ある阻害剤であり、それにより特定の癌病組織の選択的な減少または消失が可能となる、あるベンジリデンオキシインドール誘導体に関する。本発明の数種の化合物は、治療上関連のある別のキナーゼを選択的に阻害し得る。

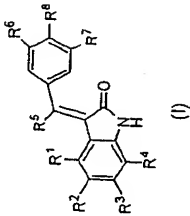
本発明の目的は、本発明の化合物を用いて、ヒト悪性腫瘍、例えば乳癌、胃癌、卵巣癌、結腸癌、肺癌、脳腫瘍、喉頭癌、リンパ系の癌、尿生殖管の癌(膀胱癌および前立腺癌を含む)、卵巣の、胃の、または脾臓の腫瘍のうち1以上、好ましくは c R a f 1 を介してシグナル伝達するもの治療のための、効力ある特異的な、経口、静脈内、または皮下に有効な、R a f キナーゼのシグナル伝達活性の小分子阻害剤、それらの投与方法、それらの製剤法、ならびにそれらの合成法を提供することである。

本発明の化合物は、血管増殖性疾患、線維症、糸球体腎臓細胞増殖性疾患および代謝疾患の領域の細胞増殖によって特徴づけられる、哺乳類を侵す1以上の疾

病の治療にさらに有用である。血管増殖性疾患としては、関節炎および再狭窄が挙げられる。線維症としては、肝硬変およびアテローム性動脈硬化症が挙げられる。糸球体腎臓細胞増殖性疾患としては、腎炎、糖尿病性腎症、悪性腎硬化症、血栓性微小血管障害症候群、器官移植拒絶反応および糸球体症が挙げられる。代謝疾患としては、乾燥、真性糖尿病、慢性創傷治癒、炎症および神経変性病が挙げられる。

発明の概要

概略としては本発明は、一般構造式(1)：



試中、

R<sup>1</sup>は、Hまたは所望によりR<sup>2</sup>と結合して5〜10員のアリール、ヘテロアリールもしくは複素環からなる群から選択される縮合環を形成していてもよく、このヘテロアリールもしくは複素環は1〜3個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子の0〜3個はNであり、そのヘテロ原子の0〜1個はOもしくはSであり、かつ、その縮合環は所望により1〜3個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよく(ここで、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は下記の定義の通り)；

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は独立に、H、HET、アリール、C<sub>1-12</sub>脂肪族、CN、NO<sub>2</sub>、ハロゲン、R<sup>10</sup>、-OR<sup>10</sup>、-SR<sup>10</sup>、-S(O)R<sup>10</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>COR<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>COR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NHR<sup>11</sup>、-COR<sup>11</sup>、-

CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-CONR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-OCONR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、C(O)、NR<sup>12</sup>NR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>であり、ここでそのC<sub>1-12</sub>脂肪族は、所望によりC(O)、O、S、S(O)、SO<sub>2</sub>もしくはNR<sup>12</sup>から選択される1〜2基の挿入を1個または2個有していてもよく；そのHELアリールもしくはC<sub>1-12</sub>脂肪族は所望により1〜3個のR<sup>10</sup>で置換されていてもよく；かつ、R<sup>2</sup>は所望によりR<sup>3</sup>と結合して5〜10員のアリール、ヘテロアリールもしくは複素環からなる群から選択される縮合環を形成していてもよく、そのヘテロアリールもしくは複素環は1〜3個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子の0〜3個はNであって、そのヘテロ原子の0〜1個はOもしくはSであり、かつ、その縮合環は所望により1〜3個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよく(ここで、HET、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は下記の定義に同じ)；

R<sup>4</sup>は、H、ハロゲン、NO<sub>2</sub>またはCNであり；

R<sup>5</sup>は、Hまたは所望により1〜3個のハロ、ヒドロキシル、ヘテロアリールもしくはアリールで置換されていてもよいC<sub>1-12</sub>脂肪族であり；

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は独立に、ハロゲン、CN、NO<sub>2</sub>、-CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、または-OR<sup>11</sup>(ここで、R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>は下記の



E<sup>1</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は下記の定義の通り；

R<sup>4</sup>は、H、ハロゲン、NO<sub>2</sub>またはCNであり；

R<sup>5</sup>は、Hまたは所望により1〜3個のハロ、OHもしくはアリアルで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>脂肪族であり；

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は独立に、ハロゲン、CN、NO<sub>2</sub>、-CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、または-OR<sup>11</sup>（ここで、R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>は下記の定義の通り）であり；

R<sup>8</sup>は、OH、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>またはNHCOCF<sub>3</sub>であり；

R<sup>9</sup>は各々独立に、ハロ、C<sub>1-6</sub>脂肪族、CN、-NO<sub>2</sub>、R<sup>10</sup>、-OR<sup>11</sup>、-SR<sup>11</sup>、-S(O)R<sup>10</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>11</sup>COR<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NHR<sup>11</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-CONR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-OCONR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>またはC(NR<sup>12</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>（ここで、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は下記の定義の通り）であり；

R<sup>10</sup>は各々独立に、H、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>脂肪族、アリアルまたはHETであり、ここでそのC<sub>1-6</sub>脂肪族は所望によりO、S、S(O)、SO<sub>2</sub>もしくはNR<sup>12</sup>から選択される1〜2基の挿入を有しているもよく、ここでそのC<sub>1-6</sub>脂肪族、アリアルまたはHETは所望により1〜3個のハロ、別のHET、アリアル、CN、-SR<sup>12</sup>、-OR<sup>12</sup>、-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)R<sup>12</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>12</sup>COR<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>CON(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>12</sup>(NR<sup>12</sup>)NHR<sup>12</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-CON(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-OCON(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>で置換されていてもよく（ここで、HETおよびR<sup>12</sup>は下記の定義の通り）；

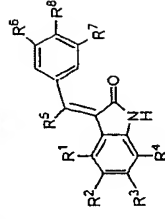
R<sup>11</sup>は、HまたはR<sup>10</sup>であり；

R<sup>12</sup>は、H、C<sub>1-6</sub>脂肪族またはHETであり、そのC<sub>1-6</sub>脂肪族は所望により1〜3個のハロゲンもしくはOHで置換されていてもよく（ここで、HETは下

記の定義の通り）であり；かつ、

HETは、ベンゾフラン、ベンゾキナゾール、ジオキシン、ジオキサン、ジオキソラン、ジチアン、ジチアジン、ジチアゾール、ジチオラン、フラン、イミダゾール、インドール、インダゾール、モルホリン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサチアゾール、オキサチアゾリジン、オキサジン、オキサジアジン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キノリン、キナゾリン、テトラヒドロフラン、テトラジン、テトラゾール、チオフェン、チアジン、チアジアジン、チアジアゾール、チアリアゾール、チアジン、チアゾール、チオモルホリン、チアアフラテン、チオピラン、トリアジン、およびトリアゾールからなる群から選択される5〜10員の飽和または不飽和複素環である}のもの、ならびに前記で定義された(1)の医薬上許容される塩、生加水分解性エステル、生加水分解性アミド、生加水分解性カルバメート、生加水分解性カルボネート、生加水分解性ウレイド、縮環物、水和物、錯和性錯薬またはプロドラッグがある。

本発明の極めて好ましい化合物群としては、一般式(1)



(1)

式中、R<sup>1</sup>はHであるか、または所望によりR<sup>2</sup>と結合して縮合ピリジン、縮合トリアゾールもしくは縮合アミノ置換トリアゾールからなる群から選択される縮合環を形成していてもよく；

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は独立に、H、HET、アリアル、C<sub>1-6</sub>脂肪族、-R<sup>12</sup>NH<sub>2</sub>、R<sup>12</sup>-ハロゲン、CN、NO<sub>2</sub>、ハロゲン、R<sup>10</sup>、-OR<sup>10</sup>、-SR<sup>10</sup>、-S(O)R<sup>10</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>COR<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NHR<sup>11</sup>、-COR<sup>11</sup>NR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-CONR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-OCONR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-C(NH)R<sup>11</sup>、-

定義の通り) ;

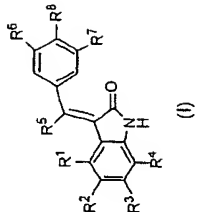
R<sup>11</sup> は、HまたはR<sup>10</sup>であり ;

R<sup>12</sup> は、H、C<sub>1-8</sub> 脂肪族、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-8</sub> アルコキシ、ハロゲン、アリールまたはHETであり、そのC<sub>1-8</sub> 脂肪族は所望により1〜3個のハロゲンもしくはOHで置換されている(ここで、HETは下記の定義の通り) ;

HETは、ジオキシン、ジオキサン、ジオキソラン、ジチアシン、ジチアアゾール、ジチオラン、フラン、イミダゾール、イミダゾピリジン、モルホリン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサチアアゾール、オキサチアアジン、オキサジン、オキシアジアジン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラジン、チオフェン、チアジアジン、チアアゾール、チアトリアゾール、チアジン、チアゾール、チオモルホリン、チオピラン、チオキソトリアジン、トリアジン、およびトリアゾールからなる群から選択される5または6員の飽和または不飽和ヘテロアリール(である) のもの、ならびに前記で定義された(1) の医薬上許容される塩、生加水分解性エステル、生加水分解性アミド、生加水分解性カルバメート、生加水分解性カルボネート、生加水分解性ウレイド、溶解性水和物、親和性試薬またはプロドラッグがある。

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が、メチル置換した縮合ピリジンである縮合環をさらに含んである式(1) の化合物もまた極めて好ましい。

それらのR<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> 位での置換基に関して好ましいものである化合物群としては、式 :



(式中、

R<sup>1</sup> は、Hまたは所望によりR<sup>2</sup> と結合して5〜10員のアリール、ヘテロアリ

C (NR<sup>12</sup>) NR<sup>12</sup> R<sup>11</sup>であり、ここでそのC<sub>1-8</sub> 脂肪族は、C (O) 基の挿入を所望により有している(ここで、そのHET、アリールもしくはC<sub>1-8</sub> 脂肪族は所望により1〜3個のR<sup>10</sup>で置換されている(ここで、R<sup>2</sup>は所望によりR<sup>3</sup>と結合して下記にHETとして定義されている群から選択される縮合環を形成している)もよく、かつ、その縮合環は所望により1〜3個のR<sup>9</sup>で置換されている(ここで、HET、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup> およびR<sup>12</sup>は下記の定義の通り) ;

R<sup>4</sup>は、H、ハロゲン、NO<sub>2</sub>またはCNであり ;

R<sup>5</sup>は、Hまたは所望により1〜3個のハロゲン、OHもしくはアリールで置換されている(ここで、C<sub>1-8</sub> 脂肪族であり ;

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は独立に、ハロゲン、CN、NO<sub>2</sub>、-CONR<sup>10</sup> R<sup>11</sup>、-SO<sub>2</sub> NR<sup>10</sup> R<sup>11</sup>、-NR<sup>10</sup> R<sup>11</sup>、または-OR<sup>11</sup> (ここで、R<sup>10</sup> およびR<sup>11</sup>は下記の定義の通り) であり ;

R<sup>8</sup>は、OH、NHCO<sub>2</sub> R<sup>11</sup>またはNHCO<sub>2</sub> CF<sub>3</sub>であり ;

R<sup>9</sup>は独立に、ハロ、C<sub>1-8</sub> 脂肪族、CN、-NO<sub>2</sub>、R<sup>10</sup>、-OR<sup>11</sup>、-SR<sup>11</sup>、-S (O) R<sup>10</sup>、-SO<sub>2</sub> R<sup>10</sup>、-NR<sup>10</sup> R<sup>11</sup>、-NR<sup>10</sup> R<sup>12</sup>、-NR<sup>11</sup> 2 COR<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup> CO<sub>2</sub> R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup> CONR<sup>11</sup> R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup> SO<sub>2</sub> R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup> C (NR<sup>12</sup>) NHR<sup>11</sup>、-CO<sub>2</sub> R<sup>11</sup>、-CONR<sup>12</sup> R<sup>11</sup>、-SO<sub>2</sub> N R<sup>12</sup> R<sup>11</sup>、-OCONR<sup>12</sup> R<sup>11</sup>またはC (NR<sup>12</sup>) NR<sup>12</sup> R<sup>11</sup> (ここで、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup> およびR<sup>12</sup>は下記の定義の通り) であり ;

R<sup>10</sup> は独立に、H、ハロゲン、C<sub>1-8</sub> 脂肪族、アリールまたはHETであり、ここでそのC<sub>1-8</sub> 脂肪族は所望によりO、S、S (O)、SO<sub>2</sub>もしくはNR<sup>12</sup>から選択される1〜2基の挿入を有している(ここで、そのC<sub>1-8</sub> 脂肪族、アリールまたはHETは所望により1〜3個のハロ、別のHET、アリール、C<sub>1-8</sub> N、NO<sub>2</sub>、-R<sup>12</sup>、-SR<sup>12</sup>、-OR<sup>12</sup>、-N (R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>12</sup> N (R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、-S (O) R<sup>12</sup>、-SO<sub>2</sub> R<sup>12</sup>、-SO<sub>2</sub> N (R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>12</sup> COR<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup> CO<sub>2</sub> R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup> CON (R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>12</sup> (NR<sup>12</sup>) NHR<sup>12</sup>、-CO<sub>2</sub> R<sup>12</sup>、-CON (R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>12</sup> SO<sub>2</sub> R<sup>12</sup>、-OCON (R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、またはトリフルオロで置換されている(ここで、HETおよびR<sup>12</sup>は下記の

ールもしくは複素環からなる群から選択される縮合環を形成していてもよく、そのヘテロアリアルもしくはその複素環は1～3個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子の0～3個はNであって、そのヘテロ原子の0～1個はOもしくはSであり、かつ、その縮合環は所望により1～3個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよく(ここで、R<sup>2</sup>およびR<sup>9</sup>は下記の定義の通り)；

R<sup>2</sup>およびR<sup>9</sup>は独立に、H、HET、アリール、C<sub>1-12</sub> 脂肪族、CN、NO<sub>2</sub>、ハロゲン、R<sup>10</sup>、-OR<sup>10</sup>、-SR<sup>10</sup>、-S(O)R<sup>10</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>COR<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>COR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NHR<sup>11</sup>、-COR<sup>11</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-CONR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-OCONR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>であり、ここでそのC<sub>1-12</sub> 脂肪族は、所望によりC(O)、O、S、S(O)、SO<sub>2</sub>またはNR<sup>12</sup>から選択される1～2基の挿入を1

個また

は2個有していてもよく；そのHET、アリールもしくはC<sub>1-12</sub> 脂肪族は所望により1～3個のR<sup>10</sup>で置換されていてもよく；かつ、R<sup>2</sup>は所望によりR<sup>3</sup>と結合して5～10員のアリール、ヘテロアリアルもしくは複素環からなる群から選択される縮合環を形成していてもよく、そのヘテロアリアルもしくは複素環は0～3個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子の0～3個はNであって、そのヘテロ原子の0～1個はOもしくはSであり、かつ、その縮合環は所望により1～3個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよく(ここで、HET、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は下記の定義の通り)であり；

R<sup>4</sup>は、H、ハロゲン、NO<sub>2</sub>またはCNであり；

R<sup>5</sup>は、Hまたは所望により1～3個のハロ、ヒドロキシルもしくはアリールで置換されていてもよいC<sub>1-12</sub> 脂肪族であり；

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>はハロゲンであり；

R<sup>8</sup>はOHであり；

R<sup>9</sup>は各々独立に、ハロゲン、C<sub>1-12</sub> 脂肪族、CN、-NO<sub>2</sub>、R<sup>10</sup>、-OR<sup>11</sup>、-SR<sup>11</sup>、-S(O)R<sup>10</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-

NR<sup>12</sup>COR<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NHR<sup>11</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-CONR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-OCONR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>またはC(NR<sup>12</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>(ここで、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は下記の定義の通り)であり；

R<sup>10</sup>は各々独立に、H、ハロゲン、C<sub>1-12</sub> 脂肪族、アリールまたはHETであり、ここでそのC<sub>1-12</sub> 脂肪族は所望によりO、S、S(O)、SO<sub>2</sub>もしくはNR<sup>1</sup>から選択される1～2基の挿入を有していてもよく、ここでそのC<sub>1-12</sub> 脂肪族、アリールまたはHETは所望により1～3個のハロ、別のHET、アリール、CN、-SR<sup>12</sup>、-OR<sup>12</sup>、-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)R<sup>12</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>12</sup>COR<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>CON(R<sup>1</sup>)

<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-NR<sup>12</sup>(NR<sup>12</sup>)NHR<sup>12</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-CON(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-OCON(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>で置換されていてもよく(ここで、HETおよびR<sup>12</sup>は下記の定義の通り)であり；

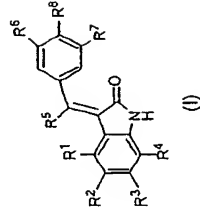
R<sup>11</sup>は、HまたはR<sup>10</sup>であり；

R<sup>12</sup>は、H、C<sub>1-12</sub> 脂肪族またはHETであり、そのC<sub>1-12</sub> 脂肪族は所望により1～3個のハロゲンもしくはOHで置換されていてもよく(ここで、HETは下記の定義の通り)；かつ、

HETは、ベンゾフラン、ベンゾキサゾール、ジオキシン、ジオキサン、ジオキソラン、ジチア、ジチアジン、ジチアゾール、ジチオラン、フラン、イミダゾール、インドール、インダゾール、モルホリン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサチアゾール、オキサチアゾリジン、オキサジン、オキサジアジン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キノリン、キナゾリン、テトラヒドロフラン、テトラジン、テトラゾール、チオフェン、チアジン、チアジアジン、チアチアゾール、チアトリアゾール、チアジン、チアゾール、チオモルホリン、チオナフタレン、チオピラン、トリアジン、およびトリアゾールからなる群から選択される5～10員の飽和または不飽和複素環である]で示される化合物、ならびに前記で定義された

(1) の医薬上許容される塩、生加水分解性エステル、生加水分解性アミド、生加水分解性カルバメート、生加水分解性カルボネート、生加水分解性ウレイド、溶媒和物、水和物、難溶性試薬またはプロドラッグがある。

それらのR<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>位での置換基に関して好ましいものであるもう1つの化合物群としては、式：



(I)

式中、R<sup>1</sup>は、Hまたは所望によりR<sup>2</sup>と結合して5～10員のアリール、ヘテロアリールもしくは複素環からなる群から選択される縮合環を形成していてもよく、そのヘテロアリールもしくはその複素環は1～3個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子の0～3個はNであって、そのヘテロ原子の0～1個はOもしくはSであり、かつ、その縮合環は所望により1～3個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよく(ここで、R<sup>9</sup>およびR<sup>9</sup>は下記の定義の通り)；

R<sup>9</sup>およびR<sup>9</sup>は独立に、H、HET、アリール、C<sub>1-12</sub> 脂肪族、CN、NO<sub>2</sub>、ハロゲン、R<sup>10</sup>、-OR<sup>10</sup>、-SR<sup>10</sup>、-S(O)R<sup>10</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NHR<sup>11</sup>、-COR<sup>11</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-CONR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-OCONR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>であり、ここでそのC<sub>1-12</sub> 脂肪族は、所望によりC(O)、O、S、S(O)、SO<sub>2</sub>またはNR<sup>12</sup>から選択される1～2基の挿入を1個または2個有していてもよく；そのHET、アリールもしくはC<sub>1-12</sub> 脂肪族は所望により1～3個のR<sup>10</sup>で置換されていてもよく；かつ、R<sup>2</sup>は所望によりR<sup>3</sup>と結合して5～10員のアリール、ヘテロアリールもしくは複素環からなる群から選択される縮合環を形成していてもよく、そのヘテロアリールもしくは複素環は0～3個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子の0～3個はNであって

、そのヘテロ原子の0～1個はOもしくはSであり、かつ、その縮合環は所望により1

～3個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよく(ここで、HET、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は下記の定義の通り)であり；

R<sup>9</sup>は、H、ハロゲン、NO<sub>2</sub>またはCNであり；

R<sup>9</sup>は、Hまたは所望により1～3個のハロ、ヒドロキシルもしくはアリールで置換されていてもよいC<sub>1-12</sub> 脂肪族であり；

R<sup>9</sup>およびR<sup>9</sup>は独立に、プロモまたはクロロであり；

R<sup>9</sup>はOHであり；

R<sup>9</sup>は各々独立に、ハロゲン、C<sub>1-12</sub> 脂肪族、CN、-NO<sub>2</sub>、R<sup>10</sup>、-OR<sup>10</sup>、-SR<sup>10</sup>、-S(O)R<sup>10</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NHR<sup>11</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-CONR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-OCONR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>またはC(NR<sup>12</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>(ここで、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は下記の定義の通り)であり；

R<sup>10</sup>は各々独立に、H、ハロゲン、C<sub>1-12</sub> 脂肪族、アリールまたはHETであり、ここでそのC<sub>1-12</sub> 脂肪族は所望によりO、S、S(O)、SO<sub>2</sub>もしくはNR<sup>12</sup>から選択される1～2基の挿入を有していてもよく、ここでそのC<sub>1-12</sub> 脂肪族、アリールまたはHETは所望により1～3個のハロ、別のHET、アリール、CN、-SR<sup>12</sup>、-OR<sup>12</sup>、-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)R<sup>12</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>CON(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>12</sup>(NR<sup>12</sup>)NHR<sup>12</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-CON(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-OCON(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>で置換されていてもよく(ここで、HETおよびR<sup>12</sup>は下記の定義の通り)であり；

R<sup>11</sup>は、HまたはR<sup>10</sup>であり；

R<sup>12</sup>は、H、C<sub>1-12</sub> 脂肪族またはHETであり、そのC<sub>1-12</sub> 脂肪族は所望により1～3個のハロゲンもしくはOHで置換されていてもよく(ここで、HETは

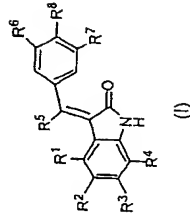


(41)

下記の定義の通り)であり;かつ、

HETは、ベンゾフラン、ベンゾキサゾール、ジオキサシン、ジオキサゾール、ジオキサジン、ジチアジン、ジチアゾール、ジチオラン、フラン、イミダゾール、インドール、インダゾール、モルホリン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサチアゾール、オキサチアゾリジン、オキサジン、オキシアジアジン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キノリン、キナゾリン、テトラヒドロフラン、テトラジン、テトラゾール、チオフェン、チアジアジン、チアジアゾール、チアトリアゾール、チアジン、チアゾール、チオモルホリン、チオナフタレン、チオピラン、トリアジン、およびトリアゾールからなる群から選択される5〜10員の飽和または不飽和複素環である}で示される化合物、ならびに前記で定義された(1)の医薬上許容される塩、生加水分解性エステル、生加水分解性アミド、生加水分解性カルバマート、生加水分解性カルボネート、生加水分解性ウレイド、溶媒和物、水和物、類似性試薬またはプロドラッグがある。

それらのR<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>位での置換基に関して好ましいものであるさらにもう1つの化合物群としては、式:



(式中、

R<sup>1</sup>は、Hまたは所望によりR<sup>2</sup>と結合して5〜6員のヘテロアリアル環からなる群から選択される縮合環を形成していてもよく、そのヘテロアリアル環は0〜2個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子の0〜2個はNであって、そのヘテロ原子の0〜2個はOもしくはSであり、かつ、その縮合環は所望により1〜3個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよく(ここで、R<sup>1</sup>およびR<sup>8</sup>は下記の定義の通り);

(42)

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は独立に、H、HET、フェニル、C<sub>1-6</sub>脂肪族、-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-COR<sup>11</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-CONR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>であり、そのHET、フェニルもしくはC<sub>1-6</sub>脂肪族は所望によりR<sup>10</sup>で置換されていてもよく;かつ、R<sup>2</sup>は所望によりR<sup>3</sup>と結合して5員の複素環を形成していてもよく、その複素環は0〜1個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子はNであって、そのヘテロ原子の0〜1個はOもしくはSであり、かつその縮合環は所望によりR<sup>9</sup>で置換されていてもよく(ここで、HET、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は下記の定義の通り);

R<sup>4</sup>はHであり;

R<sup>5</sup>はHであり、

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は独立に、プロモまたはクロロであり;

R<sup>8</sup>はOHであり;

R<sup>9</sup>は、H、C<sub>1-6</sub>脂肪族、または-COR<sup>10</sup>(ここで、R<sup>10</sup>は下記の定義の通り)であり;

R<sup>10</sup>は、H、C<sub>1-6</sub>脂肪族またはアミノであり;

R<sup>11</sup>はH、C<sub>1-6</sub>脂肪族、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>脂肪族、フェニル、フェニル-C<sub>1-6</sub>脂肪族またはHETであり;

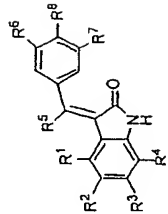
R<sup>12</sup>は、H、C<sub>1-6</sub>脂肪族、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>脂肪族または(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>N-C<sub>1-6</sub>脂肪族であり;かつ、

HETはオキサゾール、ピリジン、テトラゾールおよびチアゾールからなる群

から選択される複素環である}で示される化合物、ならびに前記で定義された(1)の医薬上許容される塩、生加水分解性エステル、生加水分解性アミド、生加水分解性カルバマート、生加水分解性カルボネート、生加水分解性ウレイド、溶媒和物、水和物、類似性試薬またはプロドラッグがある。

それらのR<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>位での置換基に関して好ましいものである更にもう1つの化合物群としては、式:

(43)



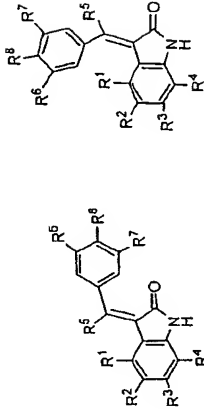
(I)

〔式中、  
R<sup>1</sup>はHであり；  
R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は独立に、H、HET、フェニル、C<sub>1-6</sub> 脂肪族、シアノ、ハロゲン、-COR<sup>11</sup>、または-CONR<sup>12</sup> R<sup>11</sup>であり、そのHET、フェニルもしくはC<sub>1-6</sub> 脂肪族は所望によりR<sup>10</sup>で置換されていてもよく(ここで、HET、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup> およびR<sup>12</sup> は下記の定義の通り)；  
R<sup>4</sup>はHであり；  
R<sup>5</sup>はHであり；  
R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は独立に、プロモまたはクロロであり；  
R<sup>8</sup>はOHであり；  
R<sup>9</sup>はH、C<sub>1-6</sub> 脂肪族、オキソまたはシアノであり；  
R<sup>10</sup>は、H、C<sub>1-6</sub> 脂肪族、トリハロ-C<sub>1-6</sub> 脂肪族、フェニルまたはニトロ置換フェニルであり；  
R<sup>11</sup>は、H、C<sub>1-6</sub> 脂肪族、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub> 脂肪族であり；かつ、  
HETはチオフェンまたはピリジンである)で示される化合物、ならびに前記で定義された(I)の医薬上許容される塩、生加水分解性エステル、生加水分解性アミド、生加水分解性カルバメート、生加水分解性カルボネート、生加水分解性ウレイド、溶媒和物、水和物、緩溶性試薬またはプロドラッグがある。

前記式(I)の特定の化合物は、立体異性体の形態で存在し得る(例えば、それらは1以上の不斉炭素原子を含むが、またはスチラートランス異性体を示す)。個々の立体異性体(鏡像異性体およびジアステレオマー) およびそれらの混合物も本発明の範囲内に含まれる。同様に、式(I)の化合物は、その式で示されるものではなく互変体形態で存在する可能性があり、これらも本発明の範囲内に含

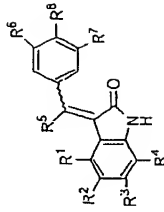
(44)

まれる。  
二重結合の存在により、それらの個々の純粋なEおよびZ幾何異性体、ならびにEおよびZ異性体の混合物も本発明の化合物に含まれる。



Z 異性体

E 異性体



E / Z 混合物

記載された発明および請求の範囲に記載された発明は、Z異性体とE異性体の存在における比率にいかなる限定も設けるものではない。

このように、下記の表の化合物番号138である、化合物3-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-5-ピリド-3-イル-1,3-ジヒドロインドル-2-オンは、E型幾何異性体、Z型幾何異性体、ならびにそのEおよびZ型幾何異性体混合物として開示され、特許請求されるが、いかなる所定の比によっても限定されない。

記載の化合物のあるものは、1以上のキラル炭素を含み、ゆえに右旋性または左旋性のいずれかであると考えられる。また、個々の右旋性または左旋性の純粋な調製物、およびそれらの混合物もまた本発明の化合物に含まれる。

本発明の化合物の塩は、鹽基から誘導された酸付加塩を、式(I)の化合物の置換基に含んでもよい。治療性は、本明細書で定義された本発明の化合物由来の部分に残っており、治療および予防目的にはそれが患者にとって医薬

たはその医薬上許容される塩、プロドラッグ、生加水分解性エステル、アミド、カルボネート、アミン、ウレイドもしくはカルバメートのうちの1つをさらに含む。

本発明は、マイトジェン活性化プロテインキナーゼによって媒介される疾患の治療用医薬の製造に使用するため、式(1)の化合物、またはその医薬上許容される塩、プロドラッグ、生加水分解性エステル、アミド、カルボネート、アミン、ウレイドもしくはカルバメートのうちの1つをさらに含む。

本発明は、c R a f キナーゼによって媒介される種類の治療用医薬の製造に使用するため、式(1)の化合物、またはその医薬上許容される塩、プロドラッグ、生加水分解性エステル、アミド、カルボネート、アミン、ウレイドもしくはカルバメートのうちの1つをさらに含む。

本発明の好ましい種の化合物群は、次の群を含んでなる。

上許容されることが好ましいが、別の成分の同定は重要ではない。

極めて好ましい生加水分解性カルバメートは、式(1) [式中、R<sup>8</sup>はOHであり、かつ、そのOHはカルバモイル複合体と結合して生加水分解性カルバメートとなり、ここでそのカルバモイル複合体はジエチルアミノカルボニル、N-(2-ヒドロキシエチル)アミノカルボニル、N、N-ビス(2-ヒドロキシエチル)

アミノカルボニル、ヒドロキシエチルオキシエチルアミノカルボニル、4-モルホリノカルボニルおよび4-メチル-1-ピペラジニルカルボニルからなる群から選択される]の化合物を含んでなる。

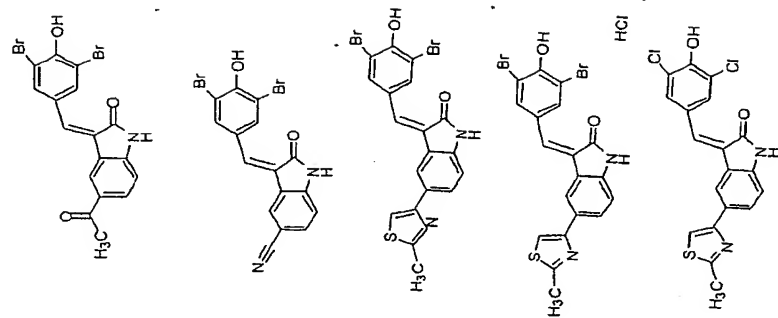
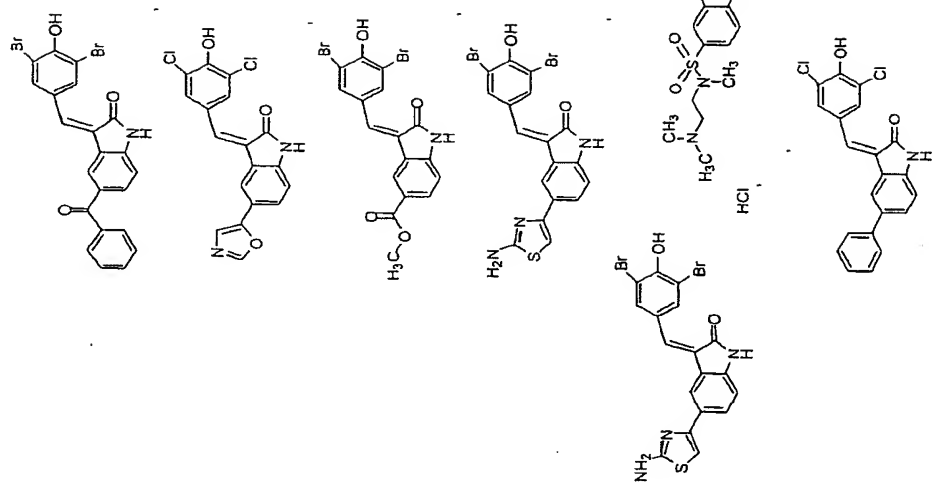
極めて好ましい生加水分解性カルボネートは、式(1) [式中、R<sup>8</sup>はOHであり、かつ、そのOHはカルボネート複合体と結合して生加水分解性カルボネートとなり、ここでそのカルボニル複合体はフェニルメチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、およびトリジンメチルオキシカルボニルからなる群から選択される]の化合物を含んでなる。

極めて好ましい生加水分解性エステルは、式(1) [式中、R<sup>8</sup>はHであり、かつ、そのOHはエステル複合体と結合して生加水分解性エステルとなり、ここでそのエステル複合体は1-ブチルカルボニルオキシメチルからなる群から選択される]の化合物を含んでなる。

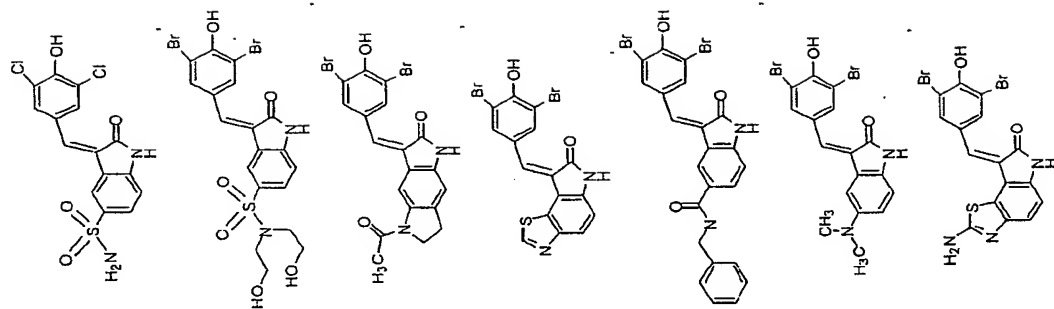
本発明は、プロテインキナーゼ活性によって媒介される疾患の治療用医薬の製造に使用するため、式(1)の化合物、またはその医薬上許容される塩、プロドラッグ、生加水分解性エステル、アミド、カルボネート、アミン、ウレイドもしくはカルバメートのうちの1つをさらに含む。

本発明は、変異型 r a s 遺伝子によって引き起こされる障害によって媒介される疾患の治療用医薬の製造に使用するため、式(1)の化合物、またはその医薬上許容される塩、プロドラッグ、生加水分解性エステル、アミド、カルボネート、アミン、ウレイドもしくはカルバメートのうちの1つをさらに含む。

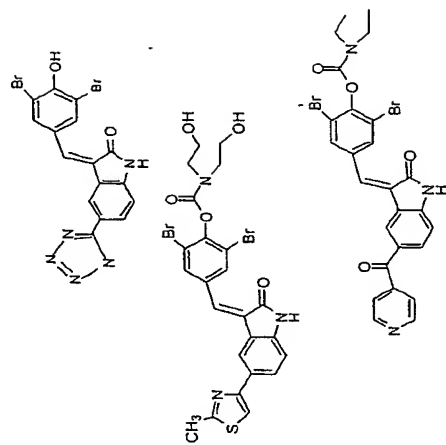
本発明は、アップレギュレートされたチロシンキナーゼシグナリング経路によって媒介される疾患の治療用医薬の製造に使用するため、式(1)の化合物、ま



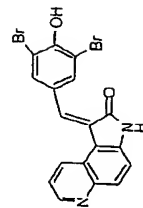
(49)



(50)

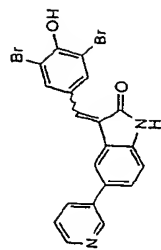


および

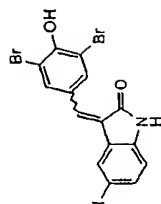


本発明のもう1つの好ましい化合物群は、

(52)



および

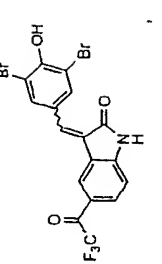
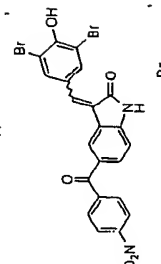
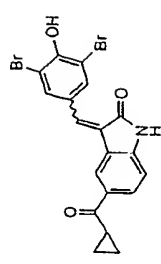
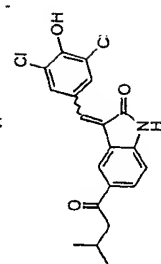
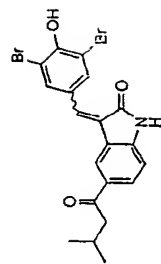


の群を含んでなる。

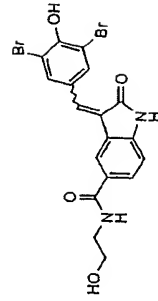
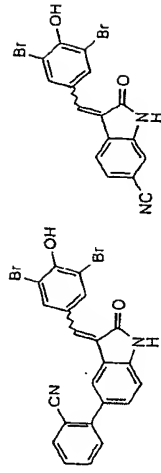
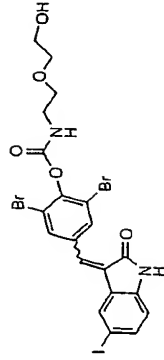
さらにもう1つの好ましい化合物群は、

特表2002-514228

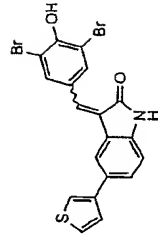
(51)



(53)



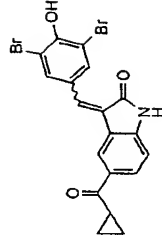
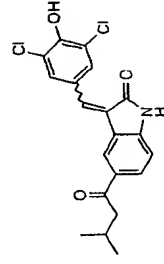
および



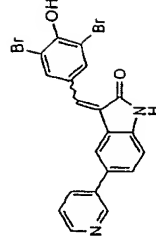
の群を含んでなる。

特に好ましい化合物群は、

(54)



および



の群を含んでなる。

独立した置換基

本発明は、構造式(1)において8つの異なる置換点を開示する。これらの置換点の各々は、本発明の一部としてのそれらの選択および合成が式(1)における他の総ての置換点とは独立した置換点を有する。従って、各々の置換点をこ

でさらに個々に記載する。

R<sup>1</sup>は水素である。所望により、R<sup>1</sup>はR<sup>2</sup>置換基と結合して縮合環を形成することができ。かかる縮合環は5〜10員のアリール、ヘテロアリール、または1〜3個のヘテロ原子を有する複素環もしくは複素環系である得る。これらのへ

テロ原子は窒素、酸素または硫黄であり得る。かかる縮合環は所望によりハロゲン、シアノ、ニトロ、置換アミド、置換スルホンアミド、置換アミン、置換エーテルまたはヒドロキシルの1〜3基によって置換することができる。アミド、スルホンアミド、アミン、またはエーテルに対する置換基としては、水素、ハロゲン、1〜12個の炭素の脂肪族(酸素、硫黄、スルホキシド、スルホン、スルフィン、または第2級アミンのその鎖長に於ったどこかに挿入基を有し得る)、アリール環、複素環が挙げられる。これらの脂肪族、アリールまたは複素環式基上の置換基としては、ハロゲン、別の複素環、別のアリール環、シアノ、置換スルホ、置換オキシ、置換アミン、置換スルホキシド、置換スルフィン、置換スルホン、置換スルホンアミド、置換アミド、置換ウレイド、置換エステル、置換カルバメートによる1〜3置換が含まれる。これらの置換基は次ぎに1〜12個の炭素の脂肪族または複素環となり得、ここで1〜12個の炭素の脂肪族それ自体は、ハロゲン、またはヒドロキシルを1〜3個生じさせることにより置換すること  
ができる。

あるいは、R<sup>1</sup>は水素であり得るか、または所望によりR<sup>1</sup>はR<sup>2</sup>置換基と結合して縮合環を形成することができる。かかる縮合環は、ベンゾフラン、ベンゾキサゾール、ジオキセン、ジオキサソ、ジオキサソラン、ジチアソ、ジチアジン、ジチアゾール、ジチオラソ、フラン、イミダゾール、インドール、インダゾール、オキサゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサチアゾール、オキサチアゾリジン、オキサジン、オキサジアジン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キノリン

キナゾリン、テトラヒドロフラン、テトラジン、テトラゾール、チオフェン、チアジアジン、チアジアゾール、チアトリアゾール、チアジン、チアゾール、チオモルホリン、チオアフラゼン、チオピラン、トリアジン、およびトリアゾールかなる群に由来し得る。これらの環はいずれも次ぎにハロゲン、別の複素環、別のアリール環、シアノ、置換スルホ、置換オキシ、置換アミン、置換スルホキシド、置換スルフィン、置換スルホン、置換スルホンアミド、置換アミド、置換ウ

レイド、置換エステル、または置換カルバメートによる1〜3置換を含んでなる置換基由来の基によって置換することができる。これらの置換基は次ぎに1〜12個の炭素の脂肪族または複素環となり得、ここで1〜12個の炭素の脂肪族それ自体は、ハロゲン、またはヒドロキシルを1〜3個生じさせることにより置換することができる。

好ましくは、R<sup>1</sup>は水素であるか、またはR<sup>2</sup>と縮合して縮合ピリジン、縮合トリアゾール、縮合チアゾールまたは縮合アミノ置換チアゾールを形成する。

最も好ましくは、R<sup>1</sup>は水素である。

R<sup>2</sup>は水素、アリール環、複素環、1〜12個の炭素の脂肪族、シアノ、ニトロ、ハロゲン、置換エーテル、置換チオエーテル、置換スルフィン、置換スルホン、置換アミン、二置換アミン、置換アミド、置換カルバメート、置換スルホンアミド、置換カルボニル、または置換エステルである。これらの置換基は、水素、ハロゲン、1〜12個の炭素の脂肪族(酸素、硫黄、スルホキシド、スルホン、スルフィン、または第2級アミンのその鎖長に於ったどこかに挿入基を有し得る)、アリール環、複素環であり得る。これらの脂肪族、アリールまたは複素環式基上の置換基としては、ハロゲン、別の複素環、別のアリール環、シアノ、置換スルホ、置換オキシ、置換アミン、置換スルホキシド、置換スルフィン、置換スルホン、置換スルホンアミド、置換アミド、置換ウレイド、置換エステル、置換カルバメートによる1〜3置換が含まれる。これらの置換基は次ぎに1〜12個の炭

素の脂肪族または複素環となり得、ここで1〜12個の炭素の脂肪族それ自体は、ハロゲン、またはヒドロキシルを1〜3個生じさせることにより置換すること  
ができる。

R<sup>2</sup>はR<sup>3</sup>と結合して、ベンゾフラン、ベンゾキサゾール、ジオキセン、ジオキサソ、ジオキサソラン、ジチアソ、ジチアジン、ジチアゾール、ジチオラソ、フラン、イミダゾール、インドール、インダゾール、モルホリン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサチアゾール、オキサチアゾリジン、オキサジン、オキサジアジン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリジン



、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キノリン、キナゾリン、テトラヒドロフラン、テトラジン、テトラゾール、チオフェン、チアジアジン、チアジアゾール、チアトリアゾール、チアジン、チアゾール、チオモルホリン、チアナフタレン、チオピラン、トリアジン、およびトリアゾールからなる群から選択される縮合環を形成することができる。

R<sup>2</sup>はさらに好ましくは水素、複素環、フェニル、1～6個の炭素の脂肪族、置換アミン、置換カルボニル、置換エステル、置換アミド、または置換スルホンアミドであり得る。この複素環、フェニルまたは脂肪族基は、所望によりアミノまたは1～6個の炭素の脂肪族によって置換されていてもよい。そのアミン、カルボニル、エステル、アミドまたはスルホンアミドは、所望により1～6個の炭素の脂肪族、アミノ、ヒドロキシ1～6個の炭素の脂肪族、フェニル、フェニル1～6個の炭素の脂肪族、アミノ1～12個の炭素の脂肪族、またはオキサゾール、ピリジン、テトラゾールもしくはチアゾールのような複素環によって置換されていてもよい。

R<sup>2</sup>はさらに好ましくはR<sup>3</sup>と結合して、窒素、酸素または硫黄のいずれかのヘテロ原子を有する5員の縮合環を形成することができる。これらの縮合環は、1～6個の炭素の脂肪族、または1～6個の炭素のアシル基によって置換すること

ができる。

R<sup>2</sup>はまたさらに好ましくは、水素、チオフェン、ピリジン、フェニル、1～6個の炭素の脂肪族、シアノ、ハロゲン、置換アシル、または置換アミドであり得る。これらの置換基は、1～6個の炭素の脂肪族、三ハロゲン1～6個の炭素の脂肪族、フェニル、ニトロ1～置換フェニル、またはヒドロキシ1～6個の炭素の脂肪族であり得る。

R<sup>2</sup>は水素、アリール環、複素環、1～12個の炭素の脂肪族、シアノ、ニトロ、ハロゲン、置換エーテル、置換チオエーテル、置換スルフィニ、置換スルホン、置換アミン、二置換アミン、置換アミド、置換カルバメート、置換スルホンアミド、置換カルボニル、または置換エステルである。これらの置換基は、水素、ハロゲン、1～12個の炭素の脂肪族(酸素、硫黄、スルホキシド、スルホン

、スルフィニ、または第2級アミンのその鎖長に沿ったどこかに挿入基を有し得る、アリール環、複素環であり得る。これらの脂肪族、アリールまたは複素環式基上の置換基としては、ハロゲン、別の複素環、別のアリール環、シアノ、置換スルホ、置換オキシ、置換アミン、置換スルホキシド、置換スルフィニ、置換スルホン、置換スルホンアミド、置換アミド、置換ウレイド、置換エステル、置換カルバメートによる1～3置換が含まれる。これらの置換基は、さらに1～12個の炭素の脂肪族または複素環となり得、ここで1～12個の炭素の脂肪族それぞれ自体は、ハロゲン、またはヒドロキシを1～3個生じさせることにより置換することができる。

R<sup>2</sup>はR<sup>3</sup>と結合して、ベンゾフラン、ベンゾキサゾール、ジオキシン、ジオキサ、ジオキソラン、ジチア、ジチアジン、ジチアゾール、ジチオラン、フラノン、イミダゾール、インドール、インダゾール、モルホリン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサチアゾール、オキサチアゾリジン、オキサジン、オキサジアジン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリジン

ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キノリン、キナゾリン、テトラヒドロフラン、テトラジン、テトラゾール、チオフェン、チアジアジン、チアジアゾール、チアトリアゾール、チアジン、チアゾール、チオモルホリン、チアナフタレン、チオピラン、トリアジン、およびトリアゾールからなる群から選択される縮合環を形成することができる。

R<sup>2</sup>はさらに好ましくは、水素、複素環、フェニル、1～6個の炭素の脂肪族、置換アミン、置換カルボニル、置換エステル、置換アミド、または置換スルホンアミドであり得る。この複素環、フェニルまたは脂肪族基は、所望によりアミノまたは1～6個の炭素の脂肪族によって置換されていてもよい。そのアミン、カルボニル、エステル、アミドまたはスルホンアミドは、所望により1～6個の炭素の脂肪族、アミノ、ヒドロキシ1～6個の炭素の脂肪族、フェニル、フェニル1～6個の炭素の脂肪族、アミノ1～12個の炭素の脂肪族またはオキサゾール、ピリジン、テトラゾールもしくはチアゾールのような複素環によって

置換されていてもよい。

R<sup>1</sup>はさらに好ましくはR<sup>2</sup>と結合して、窒素、酸素または硫黄のいずれかのヘテロ原子を有する5員の縮合環を形成することができる。これらの縮合環は1〜6個の炭素の脂肪族、または1〜6個の炭素のアシル基によって置換することができる。

R<sup>4</sup>はまたさらに好ましくは、水素、チオフェン、ピリジン、フェニル、1〜6炭素の脂肪族、シアノ、ハロゲン、置換アシル、または置換アミドであり得る。これらの置換基は、1〜6個の炭素の脂肪族、三ハロゲン-1〜6個の炭素の脂肪族、フェニル、ニトロ-置換フェニル、またはヒドロキシ-1〜6個の炭素の脂肪族であり得る。

R<sup>4</sup>は水素、ニトロ、シアノ、またはハロゲンである。

好ましくは、R<sup>4</sup>は水素である。

R<sup>5</sup>は水素またはハロゲン、ヒドロキシル、もしくは所望によりアリール環によって1〜3位が置換されていてもよい1〜12個の炭素の脂肪族である。

あるいは、R<sup>5</sup>は水素またはハロゲン、ヒドロキシル、もしくは所望によりアリール環によって1〜3位が置換されていてもよい1〜6個の炭素の脂肪族である。

好ましくは、R<sup>5</sup>は水素である。

R<sup>6</sup>はハロゲン、シアノ、ニトロ、置換アミド、置換スルホンアミド、置換アミン、置換エーテルまたはヒドロキシルである。アミド、スルホンアミド、アミン、またはエーテルに対する置換基としては、水素、ハロゲン、1〜12炭素の脂肪族(酸素、硫黄、スルホキシド、スルホン、スルフィン、または第2級アミンのその鎖長に沿ったどこかに挿入基を有し得る)、アリール環、複素環が含まれる。これらの脂肪族、アリールまたは複素環式基上の置換基には、ハロゲン、別の複素環、別のアリール環、シアノ、置換スルホ、置換オキシ、置換アミン、置換スルホキシド、置換スルフィン、置換スルホン、置換スルホンアミド、置換アミド、置換ウレイド、置換エステル、置換カルバメートによる1〜3置換が含まれる。これらの置換基はさらに1〜12個の炭素の脂肪族または複素環となり

得、ここで1〜12個の炭素の脂肪族それ自体は、ハロゲン、またはヒドロキシルを1〜3個生じさせることにより置換することができる。

R<sup>6</sup>はさらに好ましくはハロゲンである。

R<sup>6</sup>は最も好ましくは臭素である。

あるいは、R<sup>6</sup>は最も好ましくは塩素である。

R<sup>7</sup>はハロゲン、シアノ、ニトロ、置換アミド、置換スルホンアミド、置換アミン、置換エーテルまたはヒドロキシルである。アミド、スルホンアミド、アミン、またはエーテルに対する置換基には、水素、ハロゲン、1〜12個の炭素の脂肪族(酸素、硫黄、スルホキシド、スルホン、スルフィン、または第2級アミ

ンの

その鎖長に沿ってどこかに挿入基を有し得る)、アリール環、複素環が含まれる。これらの脂肪族、アリールまたは複素環式基上の置換基としては、ハロゲン、

別の複素環、別のアリール環、シアノ、置換スルホ、置換オキシ、置換アミン、置換スルホキシド、置換スルフィン、置換スルホン、置換スルホンアミド、置換アミド、置換ウレイド、置換エステル、置換カルバメートによる1〜3置換が含まれる。これらの置換基はさらに1〜12個の炭素の脂肪族または複素環となり得、ここで1〜12個の炭素の脂肪族それ自体は、ハロゲン、またはヒドロキシルを1〜3個生じさせることにより置換することができる。

R<sup>7</sup>はさらに好ましくはハロゲンである。

R<sup>7</sup>は最も好ましくは臭素である。

あるいは、R<sup>7</sup>は最も好ましくは塩素である。

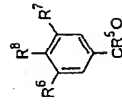
R<sup>8</sup>はヒドロキシまたは所望により1〜12個の炭素の脂肪族によって置換されていてもよい、もしくは複素環によって置換されていてもよいスルホンアミドである。この脂肪族自体は、1〜3個のハロゲンまたはヒドロキシルによって置換することができる。

あるいは、R<sup>8</sup>はヒドロキシまたはNHCOCF<sub>3</sub>、または所望により1〜6個の炭素の脂肪族によって置換されていてもよい、もしくは複素環によって置換されていてもよいスルホンアミドである。

あるいは、R<sup>8</sup>はヒドロキシまたはNHCOCF<sub>3</sub>、または所望により1〜6個の炭素の脂肪族、ニトロ、1〜6個の炭素のアルコキシ、ハロゲン、アリールもしくは複素環によって置換されていてもよいスルホンアミドである。この脂肪族基自体は、1〜3個のハロゲンまたはヒドロキシによって置換することができる。

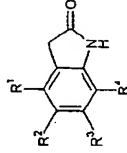
好ましくは、R<sup>8</sup>はヒドロキシである。

さらなる態様において、本発明は式(1)の化合物の製造方法を提供し、その方法は式(II)



(II)

の化合物の式(III)



(III)

の化合物との反応を含んでなる。

反応は好都合には、極端でない温度、例えば0℃〜150℃、好ましくは80℃〜110℃にて適切な不活性溶媒、例えば芳香族炭化水素またはハロゲン化炭化水素の存在下、触媒の存在下で行われる。所望によりこの反応は、溶媒として酢酸中、強酸、例えば硫酸または硫酸の存在下で行ってもよい。

化合物(II)および(III)の製造は当業者に十分公知であり、式(II)を有する多くの化合物が市販されている(P. C. Cassman, T. J. vanBergen, Oxindoles, A New General Method of Synthesis, Journal of American Chemical Society, 96(17), 1974, 5508-5512) (Uetz, Adv. Org. Chem., 9, 225-342, 1975; Trace, Org. React., 9, 3

7-72, 1957)。

前記の如く、式(1)のある化合物を、適当な置換基の化学的置換によって、別の式(1)の化合物へと変換してもよい。

本発明はまた、医療、特にヒト悪性腫瘍などのプロテインキナーゼ活性によって媒介される疾患の治療に用いられる、式(1)の化合物およびそれらの医薬上

許容される塩、プロドラッグ、生加水分解性エステル、アミド、炭水化物、アミン、ウレイドまたはカルバメート(以下、「有効化合物」と呼ぶ)を提供する。これらの化合物は、乳癌、結腸癌、肺癌、膵臓癌、前立腺癌および胃癌など、変異型rasおよびアップレギュレートされたチロシンキナーゼシグナリング経路によって引き起こされる疾患の治療に特に有用である。

本発明はまた、abl, ATK, bcr-abl, Blk, Brk, Btk, c-kil, c-met, c-src, CDK1, CDK2, CDK4, CDK6, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, ERK, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, FLK-4, fit-1, Fps, Frk, Fyn, Hck, IGF-1R, INS-R, Jak, KDR, Lck, Lyn, MEK, cRaf1, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, ros, tie1, tie2, TRK, Yes, およびZap70からなる群から選択されるキナーゼによって媒介される疾患の治療する方法であって、薬理学的有効な量の前記に定義された有効化合物をそれと必要とする哺乳類に投与する工程を含んでなる方法を提供する。

本発明のさらなる態様は、マイトジェン活性化プロテインキナーゼによって媒介される疾患を患うヒトまたは動物の身体の治療法であって、前記で定義された有効化合物の有効量をヒトまたは動物の被験体に投与することを含んでなる方法を提供する。

本発明は特に、cRaf1キナーゼによって媒介される疾患を治療する方法であって、薬理学的有効な量の請求項1記載の化合物をそれと必要とする哺乳類に投与する工程を含んでなる方法を提供する。

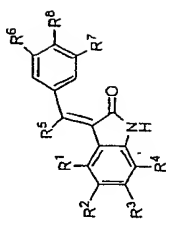


表 1 A

#	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
1	H	CN	H	H	H	Br	Br	OH
2	H		H	H	H	Br	Br	OH
3	H		H	H	H	Br	OEt	OH
4	H		H	H	H	Cl	Cl	OH
5	H		H	H	H	Br	Br	OH
6	H		H	H	H	Br	Br	OH
7	H		H	H	H	Cl	Cl	OH
8	H		H	H	H	Br	OEt	OH
9	H		H	H	H	Cl	Cl	OH
10	H		H	H	H	Br	OEt	OH
11	H		H	H	H	Br	Br	OH
12	H		H	H	H	Cl	Cl	OH
13	H		H	H	H	Br	Br	OH
14	H		H	H	H	Br	OEt	OH



















本発明はまた、腫瘍の増殖を阻害する、結盲多種の拒絶反応を防ぐ、慢性創傷を治療する、または再狭窄、慢性関節リウマチ、血管形成、肝硬変、アテローム性動脈硬化症、腎炎、糖尿病性腎症、悪性腎硬化症、血性微小血管障害候群、糸球体症、乾燥、真性糖尿病、炎症、および神経変性疾患からなる群から選択される病状を治療する方法であって、薬理学的有効な量の前記で定義された化合物をそれと必要とする患者に投与する工程を含んでなる方法を提供する。























本発明のもう1つの態様は、悪性腫瘍の治療用医薬の製造における、式(1)の有効化合物の使用を提案する。














本発明のもう1つの態様は、かかる腫瘍のより有効な治療のために、これまでに知られている抗癌治療薬と同時に投与する、式(1)の有効化合物の使用を提案する。
















式(1)の有効化合物は、タンパク質セリン/トレオニンキナーゼc-Raf 1酵素の阻害によって以下に実証されるような抗癌活性を有する。このように、本発明の化合物は医薬、特に特定のトモ性腫瘍、例えば乳癌、卵巣癌、非小再細胞性肺癌、膵臓癌、胃癌および結腸癌で使用されることが確立されている。従って本発明は、動物、例えばヒトにおける感受性悪性腫瘍の治療方法であって、治療上有効な量の前に定義された有効化合物を動物に投与することを含んでなる方法を提供する。














発明者らが本発明の一部として合成した化合物で、現在のところ好ましいものが、下記の表1 A、1 Bおよび1 Cに挙げられている。化合物は1列目に示された数字によって識別され、以下残りの列で、一般構造(1)に対して変化するものが参照されている。対応するIUPAC命名法が各々、下記表2 A、2 Bおよび2 Cに開示されている。各々の置換点での置換は総て互いに独立に合成できるので、表1 A、1 Bおよび1 Cはまたマトリックスとしても読まれ、ここでは置換のいずれの組合せも本発明の開示および請求の範囲内にある。












#	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
15	H		H	H	H	Cl	Cl	OH
16	H		H	H	H	Br	OEt	OH
17	H		H	H	H	Cl	Cl	OH
18	H		H	H	H	Br	Br	OH
19	H		H	H	H	Br	Br	OH
20	H		H	H	H	Br	Br	OH
21	H		H	H	H	Br	Br	OH
22	H		H	H	H	Cl	Cl	OH
23	H		H	H	H	Br	OEt	OH
24	H		H	H	H	Br	Br	OH
25	H		H	H	H	Br	Br	OH
26	H		H	H	H	Br	Br	OH
27	H		H	H	H	Cl	Cl	OH
28	H		H	H	H	Br	Br	OH
29	H		H	H	H	Br	Br	OH
30	H		H	H	H	Br	Br	OH
31	H		H	H	H	Br	Br	OH
32	H		H	H	H	Br	Br	OH

#	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
33	H		H	H	H	Br	Br	OH
34	H		H	H	H	Br	Br	OH
35	H		H	H	H	Br	Br	OH
36	H		H	H	H	Br	Br	OH
37	H		H	H	H	Br	Br	OH
38	H		H	H	H	Br	Br	OH
39	H		H	H	H	Cl	Cl	OH
40	H		H	H	H	Br	Br	OH
41	H		H	H	H	Cl	Cl	OH
42	H		H	H	H	Br	OEt	OH
43	H		H	H	H	Br	OEt	OH
44	H		H	H	H	Br	Br	OH
45	H		H	H	H	Br	Br	OH
46	H		H	H	H	Br	Br	OH
47	H		H	H	H	Br	Br	OH
48	H		H	H	H	Br	Br	OH
49	H		H	H	H	Br	Br	OH
50	H		H	H	H	Br	Br	OH
51	H		H	H	H	Br	Br	OH
52	H		H	H	H	Br	Br	OH
53	H		H	H	H	Br	Br	OH
54	H		H	H	H	Br	Br	OH
55	H		H	H	H	Br	Br	OH
56	H		H	H	H	Br	Br	OH
57	H		H	H	H	Br	Br	OH
58	H		H	H	H	Br	Br	OH
59	H		H	H	H	Br	Br	OH
60	H		H	H	H	Br	Br	OH

#	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
61	H	CF <sub>3</sub> O	H	H	H	Br	OMe	OH
62	H	NO <sub>2</sub>	H	NO <sub>2</sub>	H	Br	Br	OH
63	H	NO <sub>2</sub>	H	H	H	Br	Br	OH
64	H	H	H	I	H	Br	Br	OH
65	H	NO <sub>2</sub>	H	H	H	Cl	Cl	OH
66	H	H	H	I	H	Br	Br	OH
67	H	H	H	Br	H	Cl	Cl	OH
68	H	NO <sub>2</sub>	H	H	H	Br	OEI	OH
69	H		H	H	H	Br	Br	OH
70	H		H	H	H	Br	Br	OH
71	H		H	H	H	Br	Br	OH
72	H		H	H	H	Br	Br	OH
73	H		H	H	H	Br	Br	OH
74	H		H	H	H	Br	Br	OH
75	H		H	H	H	Br	Br	OH
76	H		H	H	H	Br	Br	OH
77	H		H	H	H	Br	Br	OH
78	H		H	H	H	Br	Br	OH
79	H	I	H	H	H	Br	Br	OH
80	H	I	H	H	H	Br	Br	OH
81	H	Br	H	H	H	Br	Br	OH
82	H	Br	H	H	H	Cl	OMe	OH
83	H		H	H	H	Br	Br	OH
84	H		H	H	H	Br	Br	OH
85	H		H	H	H	Cl	Cl	OH

#	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
86	H		H	I	H	Br	Br	OH
87	H	I	H	H	H	Br	Br	
88	H		H	H	H	Cl	Cl	OH
89	H		H	H	H	Br	Br	OH
90	H		H	H	H	Cl	Cl	OH
91	H		H	H	H	Br	Br	OH
92	H		H	H	H	Br	Br	OH
93	H		H	H	H	Cl	Cl	OH
94	H		H	H	H	Br	Br	OH
95	H		H	H	H	Br	Br	OH
96	H		H	H	H	Br	Br	OH
97	H		H	H	H	Br	Br	OH
98	H		H	H	H	Cl	Cl	OH
99	H		H	H	H	Cl	Cl	OH
100	H		H	H	H	Cl	Cl	OH
101	H	H	H	H	H	NO <sub>2</sub>	OMe	OH
102	H	H	H	H	H	OMe	I	OH
103	H	H	H	H	H	Br	Br	OAc
104	H	I	H	H	H	OMe	NO <sub>2</sub>	OH
105	H	NO <sub>2</sub>	H	H	H	Cl	Cl	OH

#	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
105	H	Cl	H	H	H	Br	Br	
107	H		H	H	H	Br	Br	OH
108	H		H	H	H	Br	Br	OH
109	H	H	H	F	H	Br	Br	OH
110	H		H	H	H	Br	Br	OH
111	H		H	H	H	Br	OEt	OH
112	H	H		H	H	Br	Br	OH
113	H	H		H	H	Br	Br	OH
114	H		H	H	H	I	I	OH
115	H		H	H	H	Cl	Cl	OH
116	H		H	H	H	Cl	Cl	OH
117	H		H	H	H	Br	Br	
118	H	-N(Ac)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H	H	H	Br	Br	OH
119	-CH=CH-CH=N-	H	H	H	H	Br	Br	OH
120	H	Et	H	H	H	Br	Br	OH
121	-S-CH=N-	H	H	H	H	Br	Br	OH
122	H	CF <sub>3</sub> CO	H	H	H	Br	Br	OH
123	H	H	Br	H	H	Br	Br	OH
124	H		H	H	H	Cl	Cl	OH

#	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
125	H		H	H	H	Br	Br	OH
126	H		H	H	H	Br	Br	OH
127	H		H	H	H	Cl	Cl	OH
128	H		H	H	H	Cl	Cl	OH
129	H		H	H	H	Br	Br	OH
130	H		H	H	H	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	OH
131	H	H	H	H	H	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	OH
132	-N=N-N-	H	H	H	H	Br	Br	OH
133	H	H	Br	H	H	Cl	Cl	OH
134	H		H	H	H	Cl	Cl	OH
135	-N=C(NH <sub>2</sub> )-S-	H	H	H	H	Br	Br	OH
136	H		H	H	H	Br	Br	OH
137	H		H	H	H	Br	Br	OH
138	H		H	H	H	Br	Br	OH
139	H		H	H	H	Br	Br	OH

#	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
140	H		H	H	H	Br	Br	OH
141	H		H	H	H	Cl	Cl	OH
142	H		H	H	H	Br	Br	OH
143	H		H	H	H	Br	Br	OH
144	H		H	H	H	Br	Br	OH
145	H		H	H	H	Br	Br	OH

表1B

#	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
157	H		H	H	H	Br	Br	OH
162	H		H	H	H	Br	Br	OH
163	H		H	H	H	Br	Br	OH

表1C

#	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
146	H	Cl	H	H	H	Br	Br	
147	H	Cl	H	H	H	Br	Br	
148	H	Cl	H	H	H	Br	Br	
149	H	Cl	H	H	H	Br	Br	
150	H	Cl	H	H	H	Br	Br	
151	H	I	H	H	H	Br	Br	
152	H	I	H	H	H	Br	Br	
153	H	I	H	H	H	Br	Br	
154	H	I	H	H	H	Br	Br	
155	H		H	H	H	Br	Br	
156	H	CO <sub>2</sub> H	H	H	H	Br	Br	OH
158	H		H	H	H	Br	Br	OH





表2A

#	化学名
1	3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドル-5-カルボニトリル
2	3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-1, 3-ジヒンドール-2-オン
3	3-(3-プロモ-5-エトキシ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-1, 3-ジヒンドール-2-オン
4	3-(3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-1, 3-ジヒンドール-2-オン
5	3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(3-メチル-ブタノイル)-1, 3-ジヒンドール-2-オン
6	5-ベンゾイル-3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1, 3-ジヒンドール-2-オン
7	5-ベンゾイル-3-(3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1, 3-ジヒンドール-2-オン
8	5-ベンゾイル-3-(3-プロモ-5-エトキシ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1, 3-ジヒンドール-2-オン

表2A (続き)

#	化学名
9	3-(3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(3-メチル-ブタノイル)-1, 3-ジヒンドール-2-オン
10	3-(3-プロモ-5-エトキシ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(3-メチル-ブタノイル)-1, 3-ジヒンドール-2-オン
11	3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(ピリジン-3-カルボニル)-1, 3-ジヒンドール-2-オン
12	3-(3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(ピリジン-3-カルボニル)-1, 3-ジヒンドール-2-オン
13	3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(ピリジン-4-カルボニル)-1, 3-ジヒンドール-2-オン
14	3-(3-プロモ-5-エトキシ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(ピリジン-4-カルボニル)-1, 3-ジヒンドール-2-オン
15	3-(3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(ピリジン-4-カルボニル)-1, 3-ジヒンドール-2-オン

表2A (続き)

#	化学名
16	3-(3-プロモ-5-エトキシ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(ピリジン-3-カルボニル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
17	3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(オキサゾール-5-イル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
18	3-(3,4-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(オキサゾール-5-イル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
19	3-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(2-エチル-チアゾール-4-イル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
20	3-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボン酸メチルエステル
21	3-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(フラン-2-カルボニル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
22	3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(フラン-2-カルボニル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
23	3-(3-プロモ-5-エトキシ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(フラン-2-カルボニル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
24	5-シクロプロパンカルボニル-3-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン

表2A (続き)

#	化学名
25	5-アミノメチル-3-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
26	5-シクロペンタンカルボニル-3-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1,3-インドール-2-オン
27	3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボン酸メチルエステル
28	3-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
29	3-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(チオフェン-2-カルボニル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
30	5-(2-アミノ-チアゾール-4-イル)-3-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
31	3-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
32	3-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-プロピオニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
33	3-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-スルホン酸アミド

表2A (続き)

#	化学名
34	3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドル-5-スルホン酸N, N-ジエチルアミド
35	3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5(ヒロリジン-1-スルホニル)-1, 3-ジヒドロ-インドル-2-オン
36	3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドル-5-スルホン酸(N-2-ジメチルアミノエチル)-N-メチル-アミド
37	3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(イソキサゾール-5-カルボニル)-1, 3-ジヒドロ-インドル-2-オン
38	5-クロロ-3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1, 3-ジヒドロ-インドル-2-オン
39	5-クロロ-3-(3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1, 3-ジヒドロ-インドル-2-オン
40	3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-トリフルオロメトキシ-1, 3-ジヒドロ-インドル-2-オン
41	5-プロモ-3-(3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1, 3-ジヒドロ-インドル-2-オン

表2A (続き)

#	化学名
42	3-(3-プロモ-5-エトキシ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-ヨード-1, 3-ジヒドロ-インドル-2-オン
43	3-(3-プロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシ-ベンジリデン)-5-ヨード-1, 3-ジヒドロ-インドル-2-オン
44	5-プロモ-3-(3, 5-ジヨード-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1, 3-ジヒドロ-インドル-2-オン
45	3-(3, 5-ジヨード-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-トリフルオロメトキシ-1, 3-ジヒドロ-インドル-2-オン
46	3-(3-プロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシ-ベンジリデン)-1, 3-ジヒドロ-インドル-2-オン
47	3-(3, 5-ジニトロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1, 3-ジヒドロ-インドル-2-オン
48	3-(3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1, 3-ジヒドロ-インドル-2-オン
49	3-(3-クロロ-4-ヒドロキシ-5-メトキシ-ベンジリデン)-1, 3-ジヒドロ-インドル-2-オン
50	3-(3, 5-ジヨード-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1, 3-ジヒドロ-インドル-2-オン
51	3-(3-プロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシ-ベンジリデン)-5-クロロ-1, 3-ジヒドロ-インドル-2-オン
52	5-クロロ-3-(3, 5-ジニトロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1, 3-ジヒドロ-インドル-2-オン

表2A (続き)

#	化学名
53	5-クロロ-3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-5-ニトロベンジリデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
54	5-クロロ-3-(3-クロロ-4-ヒドロキシ-5-メトキシベンジリデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
55	5-クロロ-3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンジリデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
56	5-ブロモ-3-(3-ブロモ-5-エトキシ-4-ヒドロキシベンジリデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
57	5-ブロモ-3-(3-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシベンジリデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
58	3-(3-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシベンジリデン)-6,6-ジフルオロ-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
59	3-(3-ブロモ-5-エトキシ-4-ヒドロキシベンジリデン)-5-トリフルオロメトキシ-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
60	3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンジリデン)-5-トリフルオロメトキシ-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
61	3-(3-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシベンジリデン)-5-トリフルオロメトキシ-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
62	3-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-5,7-ジニトロ-1,3-ジヒドロインドール-2-オン

表2A (続き)

#	化学名
63	3-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-5-ニトロ-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
64	3-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-7-ニトロ-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
65	3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンジリデン)-5-ニトロ-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
66	3-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-7-ニトロ-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
67	7-ブロモ-3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンジリデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
68	3-(3-ブロモ-5-エトキシ-4-ヒドロキシベンジリデン)-5-ニトロ-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
69	2-(N-[3-{3-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ.1H-インドル-5-イル]-2-オキソ-エチル}-N-メチル-アミノ)-アセトアミド
70	3-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-5-(2-[(N-2-ヒドロキシ-エチル)-N-(3-ヒドロキシプロピル)-アミノ]-アセチル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン

表2A (続き)

#	化学名
71	3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(3-メチルイミダゾール-1-イル)-アセチル)-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン
72	3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(2-チオモルホリン-4-イル)-アセチル)-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン
73	3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(2-モルホリン-4-イル)-アセチル)-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン
74	5-{2-[ビス-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ]-アセチル}-3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン
75	3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-{2-[N-(2-ヒドロキシ-エチル)-N-メチル-アミノ]-アセチル}-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン
76	3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(2-(チアゾリジン-3-イル)-アセチル)-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン
77	3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(2-(N-(2-ピリジニウム-アセチル)-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン)クロリド

表2A (続き)

#	化学名
78	5-{2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシ-アセチル)-アミノ]-エチル}-3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン
79	3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-ヨード-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン
80	2, 2-ジメチル-プロピオン酸2, 6-ジプロモ-4-(5-ヨード-2-オキソ-1, 3-ジヒドロインドール-3-イル)デンメチル)-フェノキシメチルエステル
81	5-プロモ-3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン
82	5-プロモ-3-(3-クロロ-4-ヒドロキシ-5-メトキシ-ベンジリデン)-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン
83	3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(2-ジエチルアミノ-アセチル)-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン
84	5-(2-クロロ-アセチル)-3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン
85	3-(3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(2-ジエチルアミノ-アセチル)-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン

表2A (続き)

#	化学名
86	5-(2-クロロ-アセチル)-3-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-7-ヨード-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
87	N-[ビス-(2-ヒドロキシ-エチル)]カルバミド酸2,6-ジプロモ-4-(5-ヨード-2-オキソ-1,3-ジヒドロインドール-3-イリデン)メチル]フェニルエステル
88	5-(2-クロロ-アセチル)-3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンジリデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
89	5-アセチル-3-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
90	5-アセチル-3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンジリデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
91	3-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-5-(3-メトキシベンゾイル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
92	3-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-5-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
93	3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンジリデン)-5-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
94	3-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-5-(2-エチルアミノ)-4H-チアゾール-4-イル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン

表2A (続き)

#	化学名
95	3-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-5-(4-ニトロベンゾイル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
96	3-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-5-(3-ニトロベンゾイル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
97	3-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-5-(ヒドロキシイミノ)-フェニルメチル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
98	3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンジリデン)-5-プロピオニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
99	3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンジリデン)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-スルホン酸アミド
100	3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンジリデン)-5-(ピロリジン-1-スルホニル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
101	3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-5-ニトロベンジリデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
102	3-(4-ヒドロキシ-3-ヨード-5-メトキシベンジリデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン

表2A (続き)

#	化学名
103	2, 6-ジプロモ-4-[ (5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3H-インドル-3-イリデン) メチル]フェニルアセテート
104	3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-5-ニトロベンジリデン)-5-ヨード-1, 3-ジヒドロインドル-2-オン
105	3-(3-クロロ-4, 5-ジヒドロキシベンジリデン)-5-ニトロ-1, 3-ジヒドロインドル-2-オン
106	2, 6-ジプロモ-4-[ (5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3H-インドル-3-イリデン) メチル]フェニルN, N-ジイソプロピルカルバメート
107	3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-5-(2-ジメチルアミノアセチル)-1, 3-ジヒドロインドル-2-オン
108	3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-5-[2-[N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル)-アミノ]-アセチル]-1, 3-ジヒドロインドル-2-オン
109	3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-7-フルオロ-1, 3-ジヒドロインドル-2-オン
110	3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-5-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-アセチル]-1, 3-ジヒドロインドル-2-オン (塩酸塩)

表2A (続き)

#	化学名
111	3-(3-プロモ-4-ヒドロキシ-5-エトキシベンジリデン)-5-(2-ジメチルアミノアセチル)-1, 3-ジヒドロインドル-2-オン
112	3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-6-フェニル-1, 3-ジヒドロインドル-2-オン
113	3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-6-イソプロポキシ-1, 3-ジヒドロインドル-2-オン
114	5-(2-クロロアセチル)-3-(3, 5-ジヨード-4-ヒドロキシベンジリデン)-1, 3-ジヒドロインドル-2-オン
115	3-(3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンジリデン)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドル-5-スルホン酸ジエチルアミド
116	3-(3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンジリデン)-5-(モルホリン-4-スルホニル)-1, 3-ジヒドロインドル-2-オン
117	N-ジエチル-2, 6-ジプロモ-4-[ (5-ピリジン-3-カルボニル)-2-オキソ-1, 3-ジヒドロインドル-3-イリデンメチル]フェニルエステル
118	5-アセチル-3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-3, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-f]インドル-2-オン



表2A (続き)

#	化学名
119	1-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1,3-ジヒドロ-ピロ[3,2-f]キノリン-2-オン
120	3-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-エチル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
121	8-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-6,8-ジヒドロ-1-チア-3,6-ジアザ-アズ-インデセン-7-オン
122	(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-トリフルオロメトキシ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
123	6-プロモ-3-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
124	3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(2-フェニル-チアゾール-4-イル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
125	3-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(2-フェニル-チアゾール-4-イル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
126	3-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(2-フェニル-チアゾール-4-イル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

表2A (続き)

#	化学名
127	3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(2-フェニル-チアゾール-4-イル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
128	3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(3-チオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]-トリアジン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
129	3-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(3-チオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]-トリアジン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
130	3-(3,5-ジニトロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
131	3-(3,5-ジニトロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
132	8-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-6,8-ジヒドロ-3H-1,2,3,6-テトラアザ-アズ-インデセン-7-オン
133	6-プロモ-3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
134	5-(2-アミノ-チアゾール-4-イル)-3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

表2A (続き)

#	化学名
135	2-アミノ-8-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-6,8-ジヒドロ-1-チア-3,6-ジアザ-アズ-インデン-7-オン
136	5-(N-アセチル-2-アミノ-チアゾール-4-イル)-3-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
137	3-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボン酸アミド
138	3-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-ピリド-3-イル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
139	3-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-チオフェン-3-イル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
140	3-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(2-メチルアミノ-チアゾール-4-イル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
141	3-(3,5-クロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(2-メチルアミノ-チアゾール-4-イル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
142	3-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

表2A (続き)

#	化学名
143	3-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
144	N[ビス(2-ヒドロキシエチル)]-カルバミド酸2,6ジプロモ-4-[5-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-インドール-3-イルリデンメチル]-フェニルエステル
145	3-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(5-メチル-[1,3,4]-オキサジアゾール-2-イル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

表2B

#	化学名
157	3-[3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシフェニル]メチリデン]-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-5-インドリンスルホンアミド
162	N-ベンジル-3-[3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシフェニル]メチリデン]-2-オキソ-5-インドリノールカルボキサミド
163	3-[3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシフェニル]メチリデン]-5-(ジメチルアミノ)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

表2C

#	化学名
146	ベンジル2, 6-ジブプロモ-4-[(5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3H-インドル-3-イリデン)メチル]フェニルカーボネート
147	2, 6-ジブプロモ-4-[(5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3H-インドル-3-イリデン)メチル]フェニルニチルカーボネート
148	2, 6-ジブプロモ-4-[(5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3H-インドル-3-イリデン)メチル]フェニルイソブチルカーボネート
149	2, 6-ジブプロモ-4-[(5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3H-インドル-3-イリデン)メチル]フェニル3-ヒリジニルメチルカーボネート
150	2, 6-ジブプロモ-4-[(5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3H-インドル-3-イリデン)メチル]フェノキシメチルビバレート
151	2, 6-ジブプロモ-4-[(5-ヨード-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3H-インドル-3-イリデン)メチル]フェニル4-モルフォリンカルボキシレート
152	2, 6-ジブプロモ-4-[(5-ヨード-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3H-インドル-3-イリデン)メチル]フェニルN-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]カルバメート

表2C (続き)

#	化学名
153	2, 6-ジブプロモ-4-[(5-ヨード-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3H-インドル-3-イリデン)メチル]フェニル4-メチルテトラヒドロ-1(2H)-ピラジンカルボキシレート
154	2, 6-ジブプロモ-4-[(5-ヨード-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3H-インドル-3-イリデン)メチル]フェニルN, N-ジエチルカルバメート
155	2, 6-ジブプロモ-4-[(5-グリコイル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3H-インドル-3-イリデン)メチル]フェニルエチルカーボネート
156	3 (3, 5 ジブプロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドル-5-カルボン酸
158	N-3-[ (3, 5-ジブプロモ-4-ヒドロキシフェニル)メチリデン] - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドル-5-イルベンズアミド
159	N-3-[ (3, 5-ジブプロモ-4-ヒドロキシフェニル)メチリデン] - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドル-5-イルベンズアミド
160	N-3-[ (3, 5-ジブプロモ-4-ヒドロキシフェニル)メチリデン] - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドル-5-イル-2-ヒドロキシアセトアミド

表2C (続き)

#	化学名
161	3-[ (3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシフェニル) メチリデン] -2-オキソ-N-(3-フェニルプロピル)-5-インドリンカルボキサミド
164	4-[5-(アミノスルホニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3H-インドール-3-イリデン]メチル-2, 6-ジプロモフェニルN, N-ジエチルカルバメート
165	1-[ (3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシフェニル) メチリデン] -7-メチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ピロ[3, 2-f]キノリン-2-オン
166	2-アミノ-3-[ (3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシフェニル) メチリデン] 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン
167	4-[ (5-ベンゾイル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3H-インドール-3-イリデン) メチル]-2, 6-ジプロモフェニルN, N-ジエチルカルバメート
168	3-[ (3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシフェニル) メチリデン] -N-[2-(ジメチルアミノ) エチル]-2-オキソ-5-インドリンカルボキサミド
169	5-[ (3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル)-3-[ (3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシフェニル) メチリデン] 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン
170	3-[ (3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシフェニル) メチリデン] -5-(3-チエニル)-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン

表2C (続き)

#	化学名
171	3-[ (3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシフェニル) メチリデン] -5-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン
172	3-[ (3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシフェニル) メチリデン] -N-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-5-インドリンカルボキサミド
173	3-[ (3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシフェニル) メチリデン] -5-[2-(ジメチルアミノ)-1, 3-チアゾール-4-イル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン
174	3-[ (3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシフェニル) メチリデン] 5-(メチルスルホニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン
175	4-3-[ (3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシフェニル) メチリデン]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルベンゼンスルホンアミド
176	3-[ (3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシフェニル) メチリデン] 6-ヒニル-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン
177	メチル3-3-[ (3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシフェニル) メチリデン]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル-2-チオフェンカルボキサレート

表2C (続き)

#	化学名
178	2, 3-[ (3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシフェニル) メチリデン]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドル-5-エイル ベンゾニトリル
179	3-[ (3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシフェニル) メチリデン]-2-オキソ-6-インドルインカルボニトリル
180	3-[ (3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシフェニル) メチリデン]-5-[2-[3- (ジメチルアミノ) プロピル]アミノ-1, 3-チアゾール-4-エイル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドル-2-オン
181	3-[ (3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシフェニル) メチリデン]-2-オキソ-N- (4-ピリジニルメチル) -1, 2-ジヒドロ-3H-インドル-5-カルボキサミド

「医薬上許容される塩」に包含される塩とは、逆離の塩基を好適な有機もしくは無機塩と反応させることによって、または酸を好適な有機もしくは無機塩と反応させることによって一般に製造される本発明の化合物の無害の塩をいう。代表的な塩としては、以下の塩：酢酸塩、アルミニウム、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重碳酸塩、二硫酸塩、二酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化物、カルシウム、エデト酸カルシウム、カムシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クロロプロカイン、コリン、クアラブラン酸塩、クエン酸塩、ジベンジルエチレンジアミン、ジェタノールアミン、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エスツール酸塩、エシル酸塩、エチレンジアミン、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサル酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化

水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトール酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳

酸塩、リチウム、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マダネシウム、マンデル酸塩、メシル酸塩、臭化メチル、硝酸メチル、硝酸メチル、マレイン酸-カリウム、ムチン酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミン、シュウ酸塩、パモン酸塩、(エンボン酸塩)、パルミチン酸塩、パンテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクツロン酸塩、カリウム、プロカイン、サリチル酸塩、ナトリウム、ステアリン酸塩、スバセト酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、スズ酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエタノールアミン、トリエチオジド、トリメチルアンモニウムおよびバレル酸塩が挙げられる。

医薬上許容されない塩は式(1)の化合物の製造に有用である可能性もあり、これらは本発明のさらなる態様をなす。本発明の範囲内にはまた、前記式(1)で表される化合物の個々の異性体ならびにそれらの完全または部分的平衡混合物のいずれもが含まれる。本発明はまた、1以上のキラル中心が逆転しているそれらの異性体との混合物として前記の式で表される化合物の個々の異性体も包含する。

以下に定義される用語については、請求の範囲または本明細書の他所で異なる定義が与えられていない限り、これらの定義が適用される。

本明細書において「脂肪族」とは、アルキル、アルキレン、アルケニル、アルケニル、アルキニル、およびアルキルニレンをいう。

本明細書において「低級」とは、1〜6個の炭素を有する基をいう。

本明細書において「アルキル」とは、所望により低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、所望によりアルキルで置換されているもよいアミノ、カルボキシ、所望によりアルキルで置換されているもよいカルバモイル、所望によりアルキルで置換されているもよいアミノスルホニル、ニト

ロ、シアノ、ハロゲン、または低級ペルフルオロアルキルからなる群から選択される置換基で置換されているもよい、特定の数の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素をいい、多重度の置換が許容される。本明細書において「アルキ

ル」の例としては、限定されるものではないが、 $\eta$ -ブチル、 $\eta$ -ペンチル、イソブチル、およびイソペンチルなどが挙げられる。また、本明細書において「アルキル」とは、一般に、下記に定義される「アルキレン」、「アルケニル」、「アルケニレン」、「アルキニル」および「アルキニレン」をいう。

本明細書において「アルキレン」とは、所望により低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファエニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキシ、ヒドロキシ、メルカプト、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、所望によりアルキルで置換されていてもよいカルバモイル、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、または低級ペルフルオロアルキルからなる群から選択される置換基で置換されていてもよい、1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の2価の炭化水素をいい、多重度の置換が許容される。本明細書における「アルキレン」の例としては、限定されるものではないが、メチレン、エチレンなどが挙げられる。

本明細書において「アルケニル」とは、所望により低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファエニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキシ、ヒドロキシ、メルカプト、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、所望によりアルキルで置換されていてもよいカルバモイル、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、または低級ペルフルオロアルキルからなる群から選択される置換基で置換されていてもよい、2～10個の炭素と少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する炭化水素をいい、多重度の置換が許容される。

本明細書において「アルケニレン」とは、所望により低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファエニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキシ、ヒドロキシ、メルカプト、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、所望によりアルキルで置換されていてもよいカルバモイル、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、または低級ペルフルオロアルキルからなる群から選

択される置換基で置換されていてもよい、2～10個の炭素原子と1以上の炭素-炭素二重結合を有する直鎖または分枝鎖の2価の炭化水素をいい、多重度の置換が許容される。本明細書における「アルケニレン」の例としては、限定されるものではないが、エチン-1, 2-ジイル、プロペン-1, 3-ジイル、メチレン-ジイルなどが挙げられる。

本明細書において「アルキニル」とは、所望により低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファエニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキシ、ヒドロキシ、メルカプト、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、所望によりアルキルで置換されていてもよいカルバモイル、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、または低級ペルフルオロアルキルからなる群から選択される置換基で置換されていてもよい、2～10個の炭素と少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する炭化水素をいい、多重度の置換が許容される。

本明細書において「アルキニレン」とは、所望により低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファエニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキシ、ヒドロキシ、メルカプト、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、所望によりアルキルで置換されていてもよいカルバモイル、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、または低級ペルフルオロアルキルからなる群から選択される置換基で置換されていてもよい、2～10個の炭素原子と1以上の炭素-炭素三重結合を有する直鎖または分枝鎖の2価の炭化水素をいい、多重度の置換が許容される。本明細書における「アルキニレン」の例としては、限定されるものではないが、エチン-1, 2-ジイル、プロピン-1, 3-ジイルなどが挙げられる。

本明細書において「シクロアルキル」とは、所望により低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファエニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキシ、ヒドロキシ、メルカプト、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、所望によりアルキルで置換されていてもよ

いカルバモイル、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、または低級ペルフルオロアルキルからなる群から選択される置換基で置換されていてもよい、3～12個の炭素原子を有する1以上の不飽和度を有する脂環式炭化水素をいい、多重度の置換が許容される。「シクロアルキル」の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロセプチル、またはシクロオクテナルなどが挙げられる。また、本明細書において「アルキニレン」とは、一般に、以下に定義される「シクロアルキレン」、「シクロアルケニル」、および「シクロアルケニレン」をいう。

本明細書において「シクロアルキレン」とは、所望により低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキシ、ヒドロキシ、メルカプト、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、所望によりアルキルで置換されていてもよいカルバモイル、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、または低級ペルフルオロアルキルからなる群から選択される置換基で置換されていてもよい、3～12個の炭素原子を有する非芳香族脂環式2面炭化水素をいい、多重度の置換が許容される。本明細書にお

ける「アルキニレン」の例としては、限定されるものではないが、シクロプロピル-1, 1-ジイル、シクロプロピル-1, 2-ジイル、シクロブチル-1, 2-ジイル、シクロペンチル-1, 3-ジイル、シクロヘキシル-1, 4-ジイル、シクロセプチル-1, 4-ジイル、またはシクロオクテナル-1, 5-ジイルなどが挙げられる。

本明細書において「シクロアルケニル」とは、所望により低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキシ、ヒドロキシ、メルカプト、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、所望によりアルキルで置換されていてもよいカルバモイル、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、または低級ペルフルオロアルキルからなる群か

ら選択される置換基で置換されていてもよい、3～12個の炭素原子および環系中に少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する脂環式炭化水素をいい、多重度の置換が許容される。本明細書における「シクロアルケニル」の例としては、限定されるものではないが、1-シクロペンテン-3-イル、1-シクロヘキセン-3-イル、1-シクロヘプテン-4-イルなどが挙げられる。

本明細書において「シクロアルケニレン」とは、所望により低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキシ、ヒドロキシ、メルカプト、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、所望によりアルキルで置換されていてもよいカルバモイル、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、または低級ペルフルオロアルキルからなる群から選択される置換基で置換されていてもよい、3～12個の炭素原子および環系中に少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する脂環式2面炭化水素をいい、多重度の置換が許容される。本明細書における「シクロアルケニル」の

例としては、限定されるものではないが、4, 5-シクロペンテン-1, 3-ジイル、3, 4-シクロヘキセン-1, 1-ジイルなどが挙げられる。

本明細書において「複素環式」または「複素環」とは、所望により低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキシ、ヒドロキシ、メルカプト、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、所望によりアルキルで置換されていてもよいカルバモイル、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、低級ペルフルオロアルキル、または本明細書および請求の範囲を通じて確認されるその他のものからなる群から選択される置換基で置換されていてもよい、S、SO、SO<sub>2</sub>、O、もしくはNから選ばれる置換基を有する1以上の不飽和度を有する3～12員の複素環をいい、多重度の置換が許容される。かかる環は所望により1以上の別の「複素」環またはシクロアルキル環と縮合していてもよい。本明細書における「複素環式」の例としては、限定されるものではないが、テトラヒドロフラン

、ピラン、1, 4-ジオキササン、1, 3-ジオキササン、ヒペリジン、ピロリジン、モルホリン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロチオフェンなどが挙げられる。かかる環のさらに包括的な一覧は発明の概要に示されている。「複素環式」とはまた一般に、以下に定義される「ヘテロシクリレン」をいう。

本明細書において「ヘテロシクリレン」とは、所望により低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、所望によりアルキルで置換されていてもよいカルバモイル、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、低級ベルフルオロアルキル、または本明細書および請求の範囲を通じて確認されるその他のものからなる群から選択される置換

基で置換されていてもよい、S、O、SO<sub>2</sub>、O、もしくはNから選択される1以上のヘテロ原子を含有する1以上の不飽和度を有する3〜12員の複素環式ラジカルをいい、多重度の置換が許容される。かかる環は所望により1以上のベンゼン環と、または1以上の別の「複素」環もしくはシクロアルキル環と縮合しているてもよい。「ヘテロシクリレン」の例としては、限定されるものではないが、テトラヒドロフラン-2, 5-ジイル、モルホリン-2, 3-ジイル、ピラン-2, 4-ジイル、1, 4-ジオキササン-2, 3-ジイル、1, 3-ジオキササン-2, 4-ジイル、ヒペリジン-2, 4-ジイル、ヒペリジン-1, 4-ジイル、ピロリジン-1, 3-ジイル、モルホリン-2, 4-ジイルなどが挙げられる。かかる環のさらに包括的な一覧は発明の概要に示されている。

本明細書において「アリーール」とは、所望により低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、テトラゾイル、所望によりアルキルで置換されていてもよいカルバモイル、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノスルホニル、アシル、アロイル、ヘテロアロイル、アシルオキシ、アロイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、アルコキシカルボニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、

低級ベルフルオロアルキル、ヘテロアリーール、もしくはアリーールからなる群から選択される置換基で置換されていてもよい、ベンゼン環または1以上の所望により置換されていてもよいベンゼン環と縮合した所望により置換されていてもよいベンゼン環系をいい、多重度の置換が許容される。アリーールの例としては、限定されるものではないが、フェニル、2-ナフチル、1-ナフチル、ピフェニルなどが挙げられる。

本明細書において「アリーレン」とは、所望により低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルス

ルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、テトラゾイル、所望によりアルキルで置換されていてもよいカルバモイル、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノスルホニル、アシル、アロイル、ヘテロアロイル、アシルオキシ、アロイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、アルコキシカルボニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、低級ベルフルオロアルキル、ヘテロアリーール、もしくはアリーールからなる群から選択される置換基で置換されていてもよい、ベンゼン環ニラジカルまたは1以上の所望により置換されていてもよいベンゼン環と縮合したベンゼン環系ラジカルをいい、多重度の置換が許容される。「アリーレン」の例としては、限定されるものではないが、ベンゼン-1, 4-ジイル、ナフタレン-1, 8-ジイル、アントラセネン-1, 4-ジイルなどが挙げられる。

本明細書において「ヘテロアリーール」とは、所望により低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、テトラゾイル、所望によりアルキルで置換されていてもよいカルバモイル、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノスルホニル、アシル、アロイル、ヘテロアロイル、アシルオキシ、アロイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、アルコキシカルボニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、低級ベルフルオロアルキル、ヘテロアリーール、もしくは本明細書および請求の範囲を通じて確認されるその他のものからなる群から選択される置換基で置



換されているもよい、5～7員の芳香環、または1つ以上の窒素、酸素、もしくは硫黄ヘテロ原子を含有する多環複素環式芳香環（ここで、N-酸化物ならびに一酸化硫黄および二酸化硫黄はヘテロ芳香族置換が許容される）をいい、多重量の置換が許容される。多環の芳香環系においては、1以上の環が1以上のヘテロ原子を含んでもよい。本明細書における「ヘテロアリール」の例としては、限定

されるものではないが、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、ピリミジン、キノリン、イソキノリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、およびインダゾールなどがある。かかる環のさらに包括的な一覧は発明の概要に示されている。「ヘテロアリール」とはまた一般に、以下に定義される「ヘテロアリーレン」をいう。

本明細書において「ヘテロアリーレン」とは、所望により低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルホニル、低級アルキルホルボニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、所望によりアルキルで置換されているもよいアミノ、カルボキシ、テトラゾイル、所望によりアルキルで置換されているもよいカルバモイル、所望によりアルキルで置換されているもよいアミノスルボニル、アシル、アロイル、ヘテロアロイル、アシルオキシ、アロイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、アルコキシカルボニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、低級ペルフルオロアルキル、ヘテロアリール、もしくはアリールからなる群から選択される置換基で置換されているもよい、5～7員の芳香環ジラジカル、または1以上の窒素、酸素、もしくは硫黄ヘテロ原子を含有する多環の複素環式芳香環ジラジカル（ここで、N-酸化物ならびに一酸化硫黄および二酸化硫黄はヘテロ芳香族置換が許容される）をいい、多重量の置換が許容される。多環の芳香環系ジラジカルにおいては、1以上の環が1以上のヘテロ原子を含んでもよい。本明細書における「ヘテロアリーレン」の例としては、フラン-2, 5-ジイル、チオフェン-2, 4-ジイル、1, 3, 4-オキサジアゾール-2, 5-ジイル、1, 3, 4-チアジアゾール-2, 5-ジイル、1, 3-チアゾール

-2, 4-ジイル、1, 3-チアゾール-2, 5-ジイル、ピリジン-2, 4-ジイル、ピリジン-2, 3-ジイル、ピリジン-2, 5-ジイル、ピリミジン-2, 4-ジイル、キノリン-2, 3-ジイルなどがある。

本明細書において「アルコキシ」とは、R<sub>1</sub>O-基（ここで、R<sub>1</sub>はアルキル、アルケニルまたはアルキニルである）をいう。

本明細書において「アルキルスルファニル」とは、R<sub>1</sub>S-基（ここで、R<sub>1</sub>はアルキル、アルケニルまたはアルキニルである）をいう。

本明細書において「アルケニルスルファニル」とは、R<sub>1</sub>S-基（ここで、R<sub>1</sub>はアルケニルまたはアルキニルである）をいう。

本明細書において「アルキルスルホニル」とは、R<sub>1</sub>S(O)-基（ここで、R<sub>1</sub>はアルキル、アルケニルまたはアルキニルである）をいう。

本明細書において「アルキルスルホニル」とは、R<sub>1</sub>SO<sub>2</sub>-基（ここで、R<sub>1</sub>はアルキル、アルケニルまたはアルキニルである）をいう。

本明細書において「アシル」とは、R<sub>1</sub>C(O)-基（ここで、R<sub>1</sub>はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、またはヘテロシクリルである）をいう。

本明細書において「アロイル」とは、R<sub>1</sub>C(O)-基（ここで、R<sub>1</sub>はアリールである）をいう。

本明細書において「ヘテロアロイル」とは、R<sub>1</sub>C(O)-基（ここで、R<sub>1</sub>はヘテロアリールである）をいう。

本明細書において「アルコキシカルボニル」とは、R<sub>1</sub>OC(O)-基（ここで、R<sub>1</sub>はアルキルである）をいう。

本明細書において「カルバメート」または「カルバモイル」とは、R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>NC(O)-基（ここで、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は水素、アルキル、アリール、複素環またはヘテロアリールである）をいう。

本明細書において「アルキルカルボニルオキシ」とは、R<sub>1</sub>C(O)O-基（ここで、R<sub>1</sub>はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアリール

ニル、または複素環である)をいう。

本明細書において「アロイルオキシ」とは、R<sub>1</sub>C(O)O-基(ここで、R<sub>1</sub>はアリールである)をいう。

本明細書において「ヘテロアロイルオキシ」とは、R<sub>1</sub>C(O)O-基(ここで、R<sub>1</sub>はヘテロアリールである)をいう。

本明細書において「所望により」とは、その後に記載される事象が起こっても起こらなくてもよいことを意味し、その事象が起こっているかまたは起こっていない双方の状態が含まれる。

本明細書において「置換された」とは、いわゆる置換基での置換をいい、多重度の置換が許容される。

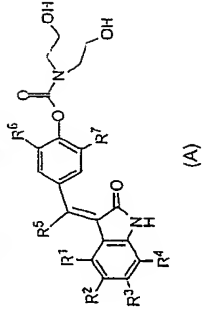
本明細書において「含有する」とは、例えば-C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>-O-C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>-, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>などを含む、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、N、もしくはN-アルキルのいずれか1以上を含む、前記で定義されたアルキル、アルケニル、アルキニルまたはシクロアルキル置換基に沿ったいずれかの位置での線上置換をいう。

本明細書において「溶解性」とは、溶質(本発明では式(1)の化合物)と溶媒とによって形成される可変の化学量論の複合体をいう。本発明のためのかかる溶媒は溶質の生物学的活性を妨げない。溶媒の例としては水、エタノール、または酢酸がある。

本明細書において「生加水分解性カルバメート」、「生加水分解性カルボネート」および「生加水分解性ウレイド」とは、a)親物質の生物学的活性を妨げないが、作用の特長、作用の開始などのようなin vivoにおけるその物質の有利な特性を与えるか、またはb)生物学的に不活性であるが、患者によってin vivoで生物学的に活性な物質に容易に変換するかのいずれかの薬効物質(本発明においては一般式(1)の化合物)のそれぞれカルバメート、カルボネートまたはウレイドをいう

う。この利点は、例えば、生加水分解性カルバメートは経口的に腸から吸収されて血漿中で(1)に変換されることである。このようなものの多くの例が当技術

分野で公知であり、例としては低級アルキルアミン、置換エチレンジアミン、アミノ酸、ヒドロキシアルキルアミン、複素環式およびヘテロ芳香族アミン、ポリエステルアミンなどのカルバメートが挙げられる。一般式(1)にあてはめられるかかる生加水分解性カルバメートの例は、以下の一般式(A)：



に示される。

生加水分解性カルバメートのその他の例としては、R<sub>1</sub>がOH部分であり、そのOHがカルバモイル複合体と結合して生加水分解性カルバメートとなり、ここでそのカルバモイル複合体がジエチルアミノカルボニル、N-(2-ヒドロキシエチル)アミノカルボニル、N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノカルボニル、4-モルホリノカルボニルおよび4-メチル-1-ピペラジニルカルボニルからなる群から選択されるものが含まれる。

本明細書において「生加水分解性エステル」とは、a)親物質の生物学的活性を妨げないが、作用の特長、作用の開始などのようなin vivoにおけるその物質の有利な特性を与えるか、またはb)生物学的に不活性であるが、患者によってin vivoで容易に生物学的に活性な物質に変換する薬効物質(本明細書においては一般式(1)の化合物)のエステルをいう。この利点は、例えば、生加水分解性エステルが経口的に腸から吸収されて血漿中で(1)に変換されることである。

このようなものの多くの例が当技術分野で公知であり、例としては低級アルキルエステル、低級アシルオキシ-アルキルエステル、低級アルコキシアシルオキシ-アルキルエステル、アルコキシアシルオキシエステル、アルキルアシルアミノアルキルエステル、およびコリンエステルが挙げられる。

本明細書において「生加水分解性アミド」とは、a) 親物質の生物学的活性を始げないが、作用の特長、作用の開始などのような *in vivo* におけるその物質の有利な特性を与えるか、またはb) 生物学的に不活性であるが、患者によって *in vivo* で容易に生物学的に活性な物質に変換する薬剤物質（本明細書においては一般式（1）の化合物）のアミドをいう。その利点は、例えば、生加水分解性アミドが経口的に腸から吸収されて血液中で（1）に変換されることである。このようなものの多くの例が当技術分野で公知であり、例としては低級アルキルアミド、 $\alpha$ -アミノ酸アミド、アルコキシアシルアミド、およびアルキルアミノアルキルカルボニルアミドが挙げられる。

本明細書における「プロドラッグ」には、生加水分解性アミドおよび生加水分解性エステルおよび生加水分解性カルバメート、カルボネートおよびアレイドが含まれ、a) かかるプロドラッグにおける生加水分解性官能基が式（1）の化合物に包含される化合物、例えばR<sup>1</sup>であるカルボキシル基とR<sup>2</sup>であるアミンとによって形成されたラクタム、およびb) 所定の官能基で生物学的に酸化されたまたは還元されて式（1）の薬剤物質を与える化合物もまた包含される。これらの官能基の例としては、限定されるものではないが、1, 4-ジヒドロピリジン、N-アルキルカルボニル-1, 4-ジヒドロピリジン、1, 4-シクロヘキサジェン、t-ブチルなどがある。

本明細書において「親和性試薬」とは、その *in vitro* における生物学的活性に影響を及ぼさずに化合物が標的と、さらにかかる基を第3の成分と強く結合させることを可能にする、式（1）の化合物と結合した基をいい、a) おそらくは蛍光

による蛍光化もしくはラジオグラフィによる細胞内もしくはその他生物成分の局在化に関する標的の確認、またはb) タンパク質性であってもタンパク質性でなくとも、標的の未知の混合物から標的を容易に分離することができる。b) の親和性試薬の例としては、（1）と直接結合しているか、またはC、H、O、N、S、もしくはPのいずれかの組合せからなる群から選択される1〜50個の原子のスーパーと結合しているジオチンがある。a) の親和性試薬の例としては

、（1）と直接結合しているか、またはC、H、O、N、S、もしくはPのいずれかの組合せからなる群から選択される1〜50個の原子のスーパーと結合しているフルオレセインがある。

「薬理学上有効な量」は、研究者または臨床医により探し出された組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を引き出す薬剤または治療薬の量を意味する。

「アルキル」もしくは「アリール」またはそれらの接頭辞の語根のいずれかが置換基の名称に現れているときはいつも（例えばアリールコキシアリールオキソ）、それらは「脂肪族」および「アリール」として先に示されたそれらの限定を含むものとして理解される。アルキルまたはシクロアルキル置換基は1以上の不飽和度を有するものと同等の置換基であると理解される。示された数の炭素原子（例えば、C<sub>1-10</sub>）とは、それぞれ脂肪族もしくは環状脂肪族部分の炭素原子数またはより長い置換基の脂肪族部分をいう。

本明細書において「オキソ」とは、置換基=Oをいう。

本明細書において「ハロゲン」または「ハロ」には、ヨウ素、臭素、塩素およびフッ素が含まれる。

本明細書において「メルカプト」とは、置換基-SHをいう。

本明細書において「カルボキシ」とは、置換基-COOHをいう。

本明細書において「シアノ」とは、置換基-CNをいう。

本明細書において「アミノスルホニル」とは、置換基-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>をいう。

本明細書において「カルバモイル」とは、置換基-C(O)NH<sub>2</sub>をいう。

本明細書において「スルファニル」とは、置換基-S-をいう。

本明細書において「スルフェニル」とは、置換基-S(O)-をいう。

本明細書において「スルホニル」とは、置換基-S(O)<sub>2</sub>-をいう。

製造

式（1）の化合物は、容易に入手できる出発材料、試薬および通常の合成方法を用いて、以下の反応スキーム（ここで総ての変数は前記定義に同じ）ならびに実施例またはその変法に従って容易に製造することができる。これらの反応にお

いてはまた、それ自体当業者に公知であり、さらに詳細には説明しない変法を利用することも可能である。

本発明の最も好ましい化合物は、これらの実施例で特に示されるもののいずれかまたは総てである。しかしながら、これらの化合物は本発明とみなされる類概念のみをなすものと解釈されるべきではなく、化合物またはそれらの部分の組合せのいずれもがそれ自体、類概念をなし得る。以下、実施例により本発明の化合物の製造をさらに詳しく説明する。当業者ならば、以下の製造方法の条件および工程の公知の变形や変置を用いてもこれらの化合物を製造できること容易に理解するであろう。特に断りのない限り、総ての温度は摂氏度である。

実施例で用いられる略語は次の通りである。

- g =グラム
- mg =ミリグラム
- L =リットル
- mL =ミリリットル
- mL =マイクロリットル
- M =モル
- N =規定
- mM =ミリモル
- i. v. =静脈内
- p. o. =経口
- s. c. =皮下
- Hz =ヘルツ
- mol =モル
- mmol =ミリモル
- mb ar =ミリバール
- ps i =ポンド/平方インチ
- rt =室温
- min =分

- hr =時間
- mp =融点
- TLC =薄層クロマトグラフィ
- R<sub>f</sub> =相対TLC移動度
- MS =質量分析法
- NMR =核磁気共鳴分光法
- APCI =大気圧化学イオン化法
- ESI =エレクトロスプレーイオン化法
- m/z =質量対電荷の比
- HPLC =高圧液体クロマトグラフィ
- t<sub>r</sub> =保持時間
- Pd/C =活性化炭上のパラジウム
- ether =ジエチルエーテル
- MeOH =メタノール
- EtOAc =酢酸エチル
- TEA =トリエチルアミン
- DEA =ジイソプロピルエチルアミン
- THF =テトラヒドロフラン
- DMF =N, N-ジメチルホルムアミド
- DMSO =ジメチルスルホキシド
- DDQ =2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン
- LAH =水素化アルミニウムリチウム
- TFA =トリフルオロ酢酸
- HCl =塩酸
- LDA =リチウムジイソプロピルアミド
- THP =テトラヒドロピラニル
- NMM =N-メチルモルホリン, 4-メチルモルホリン
- HMPA =ヘキサメチルホスホン酸トリアミド

DMPU = 1, 3-ジメチルプロピレン尿素

d = 日

ppm = 百万分の1部

kd = キロダルトン

LPS = リポポリ多糖類

PMA = ホルボールミリスチレートアセテート

SPA = シンチレーション近似アッセイ

EDTA = エチレンジアミン四酢酸

FBS = フェタル血清

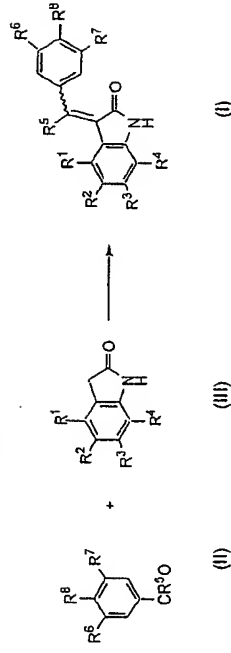
PBS = リン酸緩衝生理食塩水

以下の例のいくつかはE型異性体単独、Z型異性体単独およびE/Z異性体の混合物を表す。EおよびZ型異性体の決定は、 $^1\text{H}$  NMRおよび $^{13}\text{C}$  NMRなどの分析法によって行うことができる。

#### 一般反応スキーム

本発明の化合物は、当技術分野で公知の方法によって製造してもよく、かかる方法は反応スキーム1で示される。

反応スキーム1

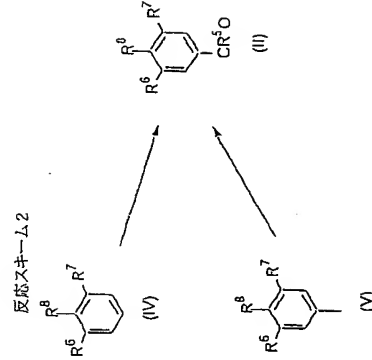


$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8$ は式(1)で定義された通りである。

IIおよびIIIの1への置換は、アルドール縮合として公知の方法とそれに続く\* Advanced Organic Chemistry, \*Carey and Sundberg, 3rd edition, Plenum Press, 1990(主としてパートBの第2章に含まれている)に十分に記載されている脱離を

含む。この反応は、酸(例えば、濃HCl)を酢酸などの好適な溶媒と組み合わせ、用いて行ってもよい。あるいは、トルエンなどの好適な溶媒中で触媒量のp-tert-ブチルフェノール酸を用いるといった触媒条件を使用してもよい。

式(II)のベンズアルデヒドは市販されており、または公知された方法もしくは公表された方法の変法によって製造してもよい。反応スキーム2は、市販されていない置換ベンズアルデヒドを容易に合成する2つの経路を示している。

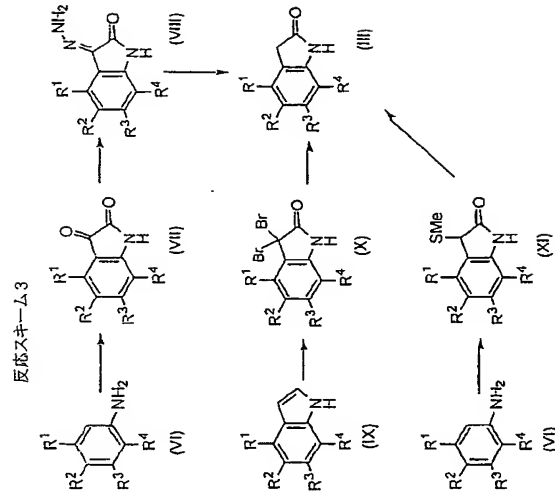


式(II)の置換化合物は、当業者により、種々の方法によって得られる。例えば、(IV)の(II)への置換は、 $90^{\circ}\text{C}\sim 130^{\circ}\text{C}$ の温度で酢酸などの好適な溶媒中で(IV)をヘキサメチレンテトラミンで処理することによって行ってもよい。あるいは、(V)は、 $0^{\circ}\text{C}\sim 140^{\circ}\text{C}$ の温度で少量の水を含むジオキサンなどの好適な溶媒中でDDQで処理することによって(II)に変換することができる。前記に加え、適当な置換基の化学的置換によって式(II)のある化合物を式(II)の別の化合物に変換することもできる。例えば、(II)において $\text{R}^8$ がヒドロキシであるとき、THFなどの好適な溶媒中でクロロメチル-Rなどのアルキル化剤で、またはジクロロメタンなどの好適な溶媒中でクロロ酢酸アルキルおよび塩化アルキルカルボモイルなどのアルキル化剤で(II)を処理することによって、カルバメート、カルボネート、およびエーテルへの置換が行われる。

式(III)のオキシインドールは市販されており、または公知された方法とし

くは公表された方法の変法によって製造してもよい。反応スキーム3は、式 (II)

I) の化合物を合成するいくつかの経路を示している。



$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ は式 (I) で定義された通りである。

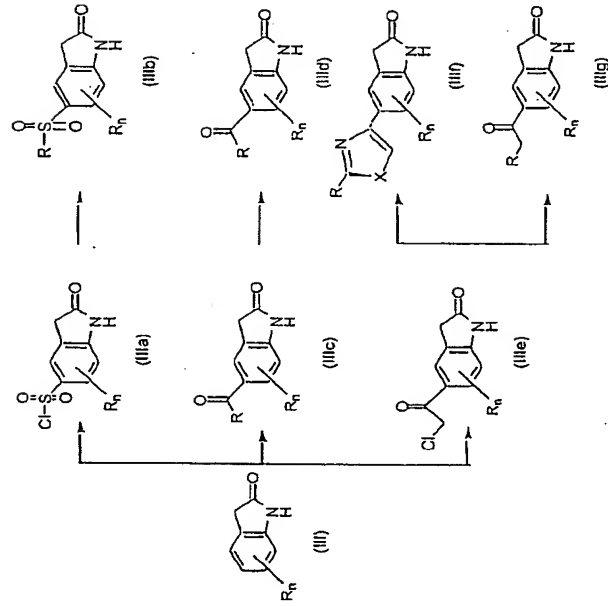
式 (VI) のアニリンは、サントマイヤー・イソニトロソアセトアニリド・イサチン合成 (T. Sandmeyer, *Helv. Chim. Acta* 2, 234 (1919)) と呼ばれる公知の成分置換法を用いて式 (VII) のイサチンに変換することができ、そこでは (VI) をクロラール水和物およびヒドロキシアルミンと縮合し、次いで濃硫酸で環化して定量的な加水分解を行い、水で希釈すると式 (VII) の置換イサチンとなる。Wolff-Kishner還元と呼ばれる公知の成分置換法を用いて  $20^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$  の温度でエタノールなどの好適な溶媒中、ヒドラジン水和物で処理して (VIII) を形成することにより、式 (VII) を式 (III) に変換することができる。  $0^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$  の温度でエタノールなどの好適な溶媒中、ナトリウムエトキシドで処理

することによって式 (VII) を式 (III) に変換してもよい。

あるいは、公知の化学 (P. G. Gassman and T. J. van Bergen, *Journal of the American Chemical Society*, 1974, 96 (17), pp 5508-5512) を用いて式 (VI) の置換アニリンを式 (III) の化合物に変換することができる。  $78^{\circ}\text{C} \sim 22^{\circ}\text{C}$  の温度で無水ジタロロメタンなどの好適な溶媒中、ジアセチル酸  $t$ -ブチルで処理し、次いでメチルチオ酢酸エチルで処理し、次いでトリエチルアミンで処理することによって式 (VI) の置換アニリンを式 (XI) の化合物に変換してもよい。エタノールなどの好適な溶媒中、(XI) を W-2 Raney ニッケルで処理することによって、または THF などの好適な溶媒中、塩化アンモニウムの飽和溶液による処理に続いて活性化亜鉛で処理することによって、(XI) の (III) への変換を行ってもよい。

文献 (A. Narfat and M. Carta, *Tetrahedron Letters*, 28 (35) pp 4027-4030, 1987) 中に十分記載されている方法を用い、  $25^{\circ}\text{C}$  の温度で  $t$ -ブチルアルコールなどの好適な溶媒中、過臭素酸トリジニウムで処理することによって式 (IX) のインドールを (X) に変換してもよい。  $30 \sim 50 \text{ psi}$  の水素で無水エタノールなどの好適な溶媒中において  $10\% \text{ Pd/C}$  で処理することによって、または THF などの好適な溶媒中において塩化アンモニウムの飽和溶液による処理に続いて活性化亜鉛で処理することによって、式 (X) の化合物を (III) に変換してもよい。

反応スキーム4



置換を合成の初期段階に組み込むことに加え、適当な置換基への化学的成置

換によって式 (III) のある化合物を式 (III) の別の化合物に変換することがで

きる。例えば、反応スキーム 4 は式 (III) のオキシインドールを官能基化する

ためのいくつかのよく確立された化学置換法を示している。0℃～60℃の温度

で (III) をクロロホルムで処理することによって、オキシインドールをス

ルホン

酸誘導体 (III a) に変換してもよい。式 (III a) の化合物は、異なるセットの

アミンで処理することによって、Rが置換または非置換アミノである (III b)

に変換してもよい。例として、(III a) を水酸化アンモニウムで処理して式 (I

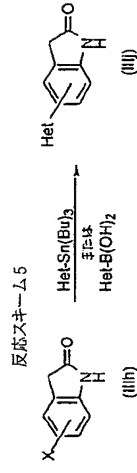
II b) のスルホンアミド誘導体を得てもよい。0℃～45℃の温度でジクロロメ

タンまたは二硫化炭素などの好適な溶媒中、塩化アルミニウムの存在下で酸塩化

物で処理することによって化合物 (III) を (III c) に変換してもよい。(III

c) においてRがOHであるものをスキーム 3に従って合成する場合、カルボン

酸 (III c) のエステルおよび (III d) のアミドへの変換には、ペプチド化学に  
おいて公知の方法が含まれ、例えばDMFなどの好適な溶媒中においてHOBt  
をジクロロヘキシルカルボジイミドなどの脱水剤と組み合わせて用いて反応を行  
ってもよい。0℃～45℃の温度でジクロロメタンまたは二硫化炭素などの好適  
な溶媒中、塩化アルミニウムの存在下で (III) を塩化クロロアセチルで処理す  
ることによって化合物 (III) を (III e) に変換してもよい。様々な置換された  
アミド、チオアミド、尿素および置換アミノピリジンで (III e) を処理するこ  
とによって、さらなる官能基化を達成して種々の複素環式基としてもよい。例え  
ば、22℃～100℃の温度で酢酸などの好適な溶媒中、(III e) をチオアセ  
トアミドで処理することによって化合物 (III f) を (III f) に変換してもよい  
。22℃～80℃の温度でTHFなどの好適な溶媒中、(III e) をアミンなど  
の異なる求核試薬で処理することによって、Rが例えばアルキルまたは環状アミ  
ンである式 (III g) の化合物を得てもよい。



式IIIのハロゲン化オキシインドールの式IIIの別の化合物への化学的成置換

は反応スキーム 5に記載されている。例えば、アセトニトリルなどの好適な溶媒

中、パラジウム触媒、例えばビストリフェニルホスフィンジクロロパラジウムの

存在下で、Xがプロモまたはヨードである式 (III h) の化合物を複素環トリブ

チルスズ、例えば3-ピリジリトリブチルスズで処理して (III j) を生成して

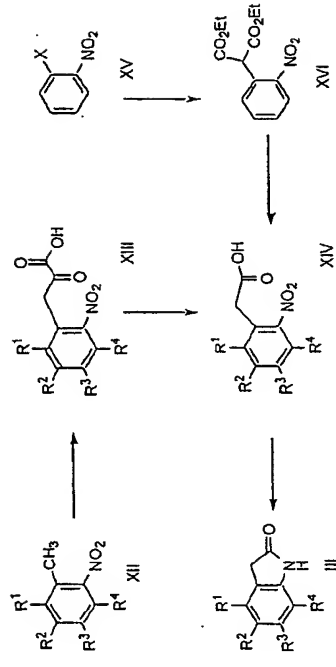
もよい。あるいは、22℃～125℃の温度でトルエンなどの好適な溶媒中、塩

基、例えばテトラキス-トリフェニルホスフィンパラジウムの存在下で、複素環

または芳香族ホウ酸、例えばチオフェン-3-ホウ酸で処理することによって (

III h) を (III j) に変換してもよい。

反応スキーム 6



R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>は式(1)で定義された通りである。

式(III)の化合物はまた、反転スキーム6に記載されている方法を用いて合成してもよい。エタノールなどの好適な溶媒中、シュウ酸ジエチルおよびナトリウムエトキシドで処理することによって、置換2-ニトロトルエン(XII)を式(XIII)の化合物に変換してもよい。この反応の生成物を直接水で処理して(XIV)

を形成し、0℃～100℃の温度で水中、過酸化水素溶液および水酸化ナトリウムで処理することによって、これを式(XIV)の化合物に変換することができる。硫酸およびエタノールなどの好適な溶媒中(XIV)を亜鉛で処理することによって、式(III)の化合物を得ることができる。あるいは、式(XIV)の化合物は、Xがハロゲンである式(XV)の化合物から合成してもよい。0℃～78℃の温度でエタノールなどの好適な溶媒中、化合物(XV)をマロン酸ジエチルおよびナトリウムエトキシドを含有する溶液で処理して、式(XVI)の化合物を得てもよい。XVIを水性水酸化ナトリウムで処理し、次いでXVIを過酸化水素溶液で処理するといった標準的な条件を用いて、この式(XVI)の化合物を加水分解および脱炭酸してXIVを得てもよい。

#### 医薬処方および投与量

本発明の化合物は、錠剤、カプセル剤(各々経時放出処方および徐放性処方を含む)、丸薬、散剤、顆粒剤、エリキシル剤、チンキ剤、懸濁剤、シロップ剤および乳剤などの経口(口内および舌下を含む)投与形で投与することができる。

同様にそれらはまた、鼻、目、耳、直腸、局所、静脈内(ボラスおよび点滴の双方)、腹腔内、関節内、皮下または筋肉内の吸入または通気の形で投与してもよく、総て医薬分野で当業者に十分公知な形態を用いる。

本発明の化合物を用いる用量計画は、患者のタイプ、種、年齢、体重、性別および病状；治療される症状の重症度；投与経路；患者の腎機能および肝機能；ならびに用いられる特定の化合物またはその塩をはじめとする種々の因子に従って選択される。当業の医師または獣医ならば、症状の進行を防ぐ、対抗する、また抑えるのに必要な薬剤の有効量を容易に決定し、処方することができる。

本発明の化合物または塩の治療上有効な量は、例えば動物または患者の年齢および体重、治療を必要とする正確な症状およびその重症度、薬剤の性質、ならびに投与経路をはじめとするいくつかの因子に依存し、最終的には主治医または獣医

の判断である。

示された作用のために使用される場合、本発明の経口用量は、1日当たり約0.1～300mg/体重kgの間の範囲、特に1日当たり1～100mg/体重kgの範囲である。経口投与単位は一般に、1～約250mg、さらに好ましくは約25～250mgの範囲で投与される。70kgの哺乳類に対する1日用量は一般に、式1の化合物約10mg～5グラムの範囲である。本発明の塩の有効量は、有効量の化合物自体の割合として決定してもよい。

局所適用は同様に、通常の医学的考慮により1日当たり1回以上であってもよい。有利には、本発明の化合物は単回の1日用量で投与してもよいし、または1日の全1日用量を1日に2、3または4回の用量に分けて投与してもよい。さらに、好適な鼻腔内ピキルの局所使用によって、または当業者に十分公知の経皮パッチの形を用いて経皮経路によって、本発明の好ましい化合物を鼻腔内形態で投与することができる。経皮経路系で投与するために、用量の投与はもちろ

ん用量計画を通して間欠的ではなく連続的となる。

本発明の方法において、本明細書で詳細に記載された化合物は有効成分を形成することができ、典型的には、意図された投与形、すなわち経口錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、シロップ剤などに関して適切に選択され、通常の薬理実験



と一致する好適な医薬希釈剤、賦形剤または担体（本明細書ではひととめめにし  
て「担体」物質と呼ばれる）と混合して局所投与される。

例えば、錠剤またはカプセル剤の形で経口投与には、有効薬剤成分をエタノ  
ール、グリセリン、水などの無毒で経口用の、医薬上許容される不活性担体と組  
み合わせることができる。軟剤は、化合物を細砕して好適な微細サイズにし、同  
様に細砕した例えばデンプンまたはマンニトールなどの食用脱水化物などの医薬  
担体と混合することによって製造する。また、香味剤、防腐剤、分散剤および着  
色剤が存在してもよい。

カプセル剤は、前記のように粉末混合物を製造し、作製済みのセラチンシー  
スに充填することにより作製する。コロイド状シリカ、タルク、ステアリン酸マグ  
ネシウム、ステアリン酸カルシウムまたは固体のポリエチレングリコールなどの  
滑沢剤(gilddants and lubricants)は、充填操作の前に粉末混合物に加えること  
ができる。寒天、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウムなどの崩壊剤または可溶  
化剤もまた、カプセルを採取するときの薬剤の有効性を改良するために加えるこ  
とができる。

さらに、所望または必要であれば好適な結合剤、滑沢剤、崩壊剤および着色剤  
もまた混合物中に配合することができる。好適な結合剤としては、デンプン、ゼ  
ラチン、グルコースまたはβ-ラクトースなどの天然の糖類、トウモロコシ甘味  
剤、アカシア、トラガカント、またはアルギン酸ナトリウムなどの天然および合  
成ゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなど  
が挙げられる。これらの投与形に用いられる滑沢剤としては、オレイン酸ナトリ  
ウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウ  
ム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤としては、限定  
されるものではないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キ  
サンタンガムなどが挙げられる。錠剤は、例えば、粉末混合物を製造し、顆粒状  
にするかまたはスラグ状にし、滑沢剤および崩壊剤を加え、打錠することによっ  
て処方する。粉末混合物は、前記の希釈剤または基剤とともに、また所望により  
カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、またはポリエチレニ

リドンなどの結合剤、パラフィンなどの溶液抑制剤、第4級塩などの再収着促進  
剤および／またはベントナイト、カオリンまたはリン酸ニカルシウムなどの吸収  
剤とともに適宜細砕した化合物を混合することによって製造する。粉末混合物は  
、シロップ、デンプンペースト、アカディア・ムチラージュ(acadia mucilage)ま  
たはセルロースもしくはポリマー物質の溶液などの結合剤で湿らし、ふるいから  
押し

出すことによって顆粒状にすることができる。顆粒状にするための別法としては  
、粉末混合物を錠剤機に通し、得られた形成の不完全なスラグを砕いて顆粒にす  
ることができる。この顆粒をステアリン酸、ステアリン酸塩、タルクまたは鉱油  
の添加によってなめらかにして、錠剤成形型に付着するのを防ぐことができる。  
次いでなめらかになったこの混合物を打錠する。本発明の化合物はまた、流動性  
の不活性担体と組み合わせて、顆粒化またはスラグ化工程を経ることなく直接打  
錠することもできる。セラックのシーリングコートからなる透明または不透明の  
保護被覆、糖またはポリマー物質の被覆およびワックスのつや出し被覆を施すこ  
とができる。異なる単位用量を区別するために染料をこれらの被覆に加えること  
ができる。

水剤、シロップ剤およびエリキシル剤などの経口用液は、一定量が所定量の化  
合物を含むよう単位投与形として製造することができる。シロップ剤は、化合物  
を適宜風味した水溶液に溶かすことによって製造することができる。また、エリキ  
シル剤は無毒のアルコール系ビヒクルを使用することにより製造される。懸濁剤  
は、化合物が無毒のビヒクルに溶かすことによって処方できる。エトキシ化イ  
ソステアリアルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテルなどの  
可溶化剤および乳化剤、防腐剤、ペパーミント油またはサッカリンなどの香味添  
加剤などを加えることもできる。

適当であれば、経口投与用の単位投与製剤をマイクロカプセル化することがで  
きる。この製剤は、例えばポリマー、ワックスなどで個々の物質を被覆し、また  
はそれに包埋することによって、放出を延長したり、持続させたりするように製  
造することもできる。

本発明の化合物はまた、小型の単層ドビクル、大型の単層ドビクル、多層ドビクルなどのリポソーム送達系の形態で投与することもできる。リポソームは、コレステロール、ステアリアルアミンまたはホスファチジルコリンなどの種々のリン脂質から形成することができる。

本発明の化合物はまた、化合物分子が結合している個々の担体としてモノクロニール担体を使用することによって送達してもよい。本発明の化合物はまた、ターゲットインジグ可能な薬剤担体としての可溶性ポリマーと結合させてもよい。かかるポリマーとしては、ポリビニルピリドン、ピラン共重合体、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスマルトアミドフェノール、またはパルミトイル強基で置換したポリエチレンオキシドポリリジンが挙げられる。さらに、本発明の化合物は、薬剤の毒性を減速するのに有用なある種の生分解性ポリマー、例えばポリ乳酸、ポリε-カプロラクトン、ポリヒドロキシブチレート、ポリ乳酸-ε-カプロラクトン、ポリヒドロキシブチレートおよびドデカリンの架橋または両親水性ブロック共重合体と結合させてもよい。

本発明には、医薬上許容される担体と組み合わせて式(1)の化合物を0.1〜99.5%、さらに特には0.5〜90%含有する医薬組成物が含まれる。

非経口投与は、皮下、筋肉内または静脈内注射を意図した滅菌溶液および懸濁液などの液体単位投与形を利用することによって達成することができる。これらは、水性の油性媒質などの注射に適した無毒の液体ドビクル中に測定量の化合物を懸濁または溶解し、その懸濁液または溶液を滅菌することによって製造する。

あるいは、測定量の化合物をバイアルに入れ、バイアルおよびその内容物を滅菌、密封する。投与前に混合するために、添付のバイアルまたはドビクルを提供することができる。注射液を等温にするために無毒の塩および塩溶液を加えることができる。また、安定剤、防腐剤および乳化剤を加えることもできる。

直腸投与は、化合物を例えば凍結乾燥剤としてのポリエチレングリコール、ココアバター、蔗糖エステルなどの低融点の水性性または不溶性固体と混合した坐剤を利用して達成でき、また、エリキシル剤は、パルミチン酸ミリスチルまたは

その混合物によって製造する。

本発明の局所処方、例えば軟膏、クリーム剤、ローション剤、眼用軟膏、眼または耳用点眼薬、含浸包帯およびエアゾルとして提供してもよく、軟膏およびクリーム剤に防腐剤、薬剤の浸透を助ける溶媒および皮膚軟化剤などの適当な増粘剤を含んでもよい。これらの処方、クリームまたは軟膏ベースおよびローション用エアゾルまたはオレイルアルコールなどの適合する通常の担体も含んでよい。かかる担体は、その処方の約1%〜約98%として存在してもよい。より通常には、それらはその処方の約80%までを占める。

吸入による投与については、本発明の化合物は、好適な吸入剤、例えばジクロロフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、ペタフルオロエタン、ヘキサフルオロプロパン、二酸化炭素またはその他の好適なガスを使用して加圧バックまたはネプライザーからエアゾルスプレーを噴霧する形で便置に送達される。加圧エアゾルの場合、計量した量を送達するためのバルブを設けることによって用量単位を決定してもよい。吸入器または通気器に用いられる例えばゼラチンのカプセルおよびカートリッジを、本発明の化合物とラクトースまたはデンプンなどの好適な粉末基剤との粉末混合物を含有するように処方してもよい。

好ましい医薬組成物は、錠剤および水剤などの経口投与ならびに局所処方に適した形のものである。

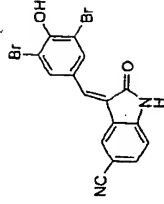
合成例

発明者らは、以下、本発明の化合物を得るために用いた技術を例示する。選択番号の合成例を示す。当業者ならば前記の合成スキームを参照してこれらの方法に従うことが可能であろうし、また、前記に開示された置換体のいずれを得るためであっても適度の実験を行うことなくそれらを変更することができよう。下記の実施例は本発明の具体例を例示するものであり、いかなるようにも本発明の範

囲を限定するものではない。試薬は市販されているか、または文献の方法に従って製造される。実施例番号は前記の表で表された化合物を指す。1 NMRスペクトルは、VARIAN Unity Plus NMR分光光度計を用い、300または400 MHzに

て得た。質量スペクトルは、大気圧化学イオン化法 (APCI) またはエレクトロスプレーイオン化法 (ESI) のいずれかを用いるMicromass Ltd Altrincham製のMicromass Platform II質量分光計により得た。単離できないか、または十分な同定を行い、反応の進行を確認するにはあまりに不安定ないくつかの中間体の純度を確認するためには分析的薄層クロマトグラフィー (TLC) を行った。特に断りのない限り、これはシリカゲル (Merckシリカゲル60 F254) を用いて行った。特に断りのない限り、いくつかの化合物の精製のためのカラムクロマトグラフィーには、Merckシリカゲル60 (230-400メッシュ) および配製の溶媒系を加圧下で使用した。

実施例1: 3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンジルジン)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドル-5-カルボニトリル



実施例1a: 5-シアノ-3-メチルチオオキシインドル

無水ジクロロメタン (100 mL) 中の4-シアノアニリン (5.0 g, 42 mmol) 溶液を、窒素下で約-78℃まで冷却した。この攪拌溶液に無水ジクロロメタン (10 mL) 中の次亜塩酸酸 t-ブチル (4.6 g, 42 mmol) 溶液を5分間にわたって加え、得られた溶液を10分間攪拌した。次いで、無水

ジクロロメタン (10 mL) 中のチオ酢酸エチルメチル (5.45 mL, 5.6 g, 42 mmol) を滴下し、この混合物を1時間攪拌した。トリエチルアミン (5.9 mL, 4.28 g, 42 mmol) を滴下し、この溶液を1時間にわたって室温にまで暖めた。この反応溶液を水 (3×20 mL) およびブライン (1×20 mL) で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を真空中で蒸発させてオレンジ色の油状物質を得た。この油状物質をジエチルエーテル (100 mL) に溶かし、2N塩酸水溶液 (5 mL) を加えて混合物を室温にて18時間攪しく攪

拌した。得られた固体を濾過により回収し、ジエチルエーテルで洗浄して、真空中で乾燥させ、白色固体として5-シアノ-3-メチルチオオキシインドル (6.4 g, 76%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.04 (br s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.99 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.28 (s, 1H), 2.04 (s, 3H), MS (-ve ES) 203 (100), (M-H).

実施例1b: 5-シアノオキシインドル

THF (100 mL) 中の5-シアノ-3-メチルチオオキシインドル (6.0 g, 29 mmol) 溶液を室温にて攪拌し、NH<sub>4</sub>Cl (100 mL) 飽和水性溶液を加え、次いで活性炭 (25 g, 0.38 mol) を加えた。得られた混合物を18時間攪拌した。この混合物を硅藻土パッドを通して濾過し、そのパッドをTHF (20 mL) で洗浄した。有機相を分離し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、溶媒を蒸発させて黄褐色固体を得た。この固体をジエチルエーテルでトリチュレートして、白色固体として5-シアノオキシインドル (4.1 g, 88%) を得た。

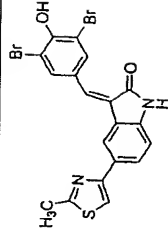
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.63 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.62 (s, 1H), 6.93 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 3.55 (s, 2H), MS (-ve ES) 157 (100), (M-H).

実施例1: 3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンジルジン)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドル-5-カルボニトリル

5-(2-メチルチオアゾール-4-イル)-1, 3-ジヒドロインドル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドル-5-カルボニトリルを滴下し、この混合物を1時間攪拌した。トリエチルアミン (5.9 mL, 4.28 g, 42 mmol) を滴下し、この溶液を1時間にわたって室温にまで暖めた。この反応溶液を水 (3×20 mL) およびブライン (1×20 mL) で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を真空中で蒸発させてオレンジ色の油状物質を得た。この油状物質をジエチルエーテル (100 mL) に溶かし、2N塩酸水溶液 (5 mL) を加えて混合物を室温にて18時間攪しく攪

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.17 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.64 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.96 (d, 1H, J = 8.4 Hz), MS (AP-ve) 419 (20) (M-H).

実施例2 a : 3-(3,5-ジプロモモ-4-ヒドロキシベンズイルジン)-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン



実施例2 a : 5-(2-クロロアセチル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン

室温にて窒素下で、下記の試薬を記載の順に合した：塩化アルミニウム(17 g, 0.130 moles)、二硫化炭素(40 mL)、塩化クロロアセチル(3.0 g, 0.027 moles)およびオキシインドール(2.73 g, 0.021 moles)。この反応混合物を加熱還流し、この温度にて3時間、攪拌を続けた。この反応物を室温まで冷却し、液体を注意深くデカントして除去した。窒素下で残渣に氷冷水を滴下した(ゆっくりと注意深く)。合計で50 mLを加えた時、水の添加をやめ、反応物を室温にて1時間攪拌した。濾過により黄褐色固体を回収し、水で3回洗浄して、72℃にて真空下で乾燥させ、淡黄褐色固体を得た(3.4 g, 収率79%)。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.62 (s, 2H); 5.15 (s, 2H); 6.96 (d, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.91 (d, 2H); 10.84 (bs, 1H). APCL-MS  $m/z$  208 (M-H).

実施例2 b : 5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン塩酸塩

酢酸 (3 mL) 中の5-(2-クロロアセチル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オンのスラリー (250 mg, 1.2 mmol) にチオアセトアミド (90 mg, 1.2 mmol) を加えた。反応温度を80℃まで上げ、この温度にて16時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、得られた沈殿を濾過により回収した。この固体をEtOAc (2×20 mL) およびエーテル (2

×20 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させてクリーム色の固体 (300 mg, 収率94%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.74 (s, 3H); 3.58 (s, 2H); 6.87 (d, 1H); 7.79 (m, 3H); 10.57 (s, 1H). APCL-MS (-ve)  $m/z$  229 (M-H), APCL-MS (+ve)  $m/z$  231 (M+H).  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  HClの分析学的理論値: C, 54.02; H, 4.16; N, 10.50; S, 12.02. 実測値: C, 53.73; H, 4.16; N, 10.17; S, 11.63.

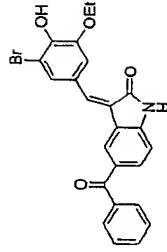
実施例2 : 3-(3,5-ジプロモモ-4-ヒドロキシベンズイルジン)-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン

5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン塩酸塩 (0.030 g, 0.13 mmol) と3,5-ジプロモモ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド (0.037 g, 0.13 mmol) を含し、酢酸中 (1.0 mL) でスラリーとした。濃硫酸 (0.25 mL) をこの反応混合物に加え、固体を溶かした。反応物を4時間攪拌した後に、濾過により黄色沈殿を回収した。この固体をEtOAc (2×20 mL)、およびエーテル (2×20 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させて明黄色の固体 (0.045 mg, 収率64%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.80 (s, 3H); 6.89 (d, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.82 (d, 1H); 7.86 (s, 1H); 8.27 (s, 1H); 8.87 (s, 2H); 10.82 (s, 1H). エレクトロスプレー MS  $m/z$  (-ve) 491.  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2\text{Br}_2\text{HCl}$ の分析学的理論値: C, 43.17; H, 2.48; N, 5.30. 実測値: C, 42.82; H, 2.66; N, 5.14.

実施例8 : 5-ベンズイル-3-(3-プロモモ-5-エトキシ-4-ヒドロキシ

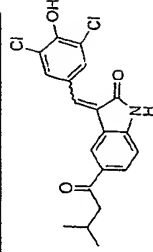
ベンズイルジン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン



5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オンの代わりに5-ベンゾイルオキシインドールを、3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドの代わりに3-プロモ5-エトキシ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドを使用することを除き、実施例2と同様の方法で標題の化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.38 (t, J = 7 Hz, 3H), 4.14 (q, J = 7 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.50-7.68 (m, 4H), 7.69-7.72 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.34 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 10.15 (s, 1H), 11.02 (s, 1H); APCL-MS: m/z 464 (m-H)<sup>+</sup>. C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>Brの分析学的理論値: C, 62.08; H, 3.91; N, 3.02; Br, 17.21. 実測値: C, 61.98; H, 3.88; N, 3.08; Br, 17.28.

実施例9: 3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンズリジン)-5-(3-メチルチアゾール-1,3-ジヒドロインドール-2-オン



実施例9a: 5-(3-メチルチアゾール-1,3-ジヒドロインドール-2-オン

室温にて窒素下で3塩化アルミニウム(10.7g, 7.5mmol)を丸底フラスコに入れた。ジメチルホルムアミド(1.7mL)を滴下すると、発熱反応が起こった。この反応は、オキシインドール(1g, 7.5mmol)を加える、次いで塩化3-メチルチアゾール(0.96g, 8mmol)を加えるまで15分間進行した。この反応物を70℃にて60分間加熱した。この反応物

を、濃塩酸(10mL)を加えた碎氷(100g)上に注いだ。水性層をEtOAc(100mL)で抽出した。有機層をNaCl飽和(水)溶液で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させた。真空中で揮発性物質を除去し、所望の化合物(1.38g, 85%)を得た。

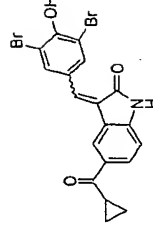
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.71 (s, 1H); 7.82 (d, J = 8, 1H); 7.77 (s, 1H); 6.86 (d, J = 8, 1H); 3.51 (s, 2H); 2.76 (d, J = 7, 2H); 2.13-2.05 (m, 1H); 0.88 (d, J = 7, 6H) ESI-MS: m/z 216 (m-H)<sup>+</sup>.

実施例9: 3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンズリジン)-5-(3-メチルチアゾール-1,3-ジヒドロインドール-2-オン

5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オンの代わりに5-(3-メチルチアゾール-1,3-ジヒドロインドール-2-オンを、および3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドの代わりに3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドを使用することを除き、実施例2と同様の方法で標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.05 (s, 1H); 10.99 (s, 1H); 8.63 (s, 1H); 8.28 (s, 1H); 7.92 (s, 1H); 7.85 (d, J = 8.2, 1H); 7.77 (s, 1H); 6.89 (d, J = 8.2, 1H); 2.84 (d, J = 6.8, 2H); 2.21-2.08 (m, 1H); 0.92 (d, J = 6.8, 6H). ESI-MS: m/z 388 (m-H)<sup>+</sup>.

実施例24: 5-シクロプロポパルボニル-3-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンズリジン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン



実施例24a: 5-シクロプロポパルボニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン

塩化3-メチルブタノイルの代わりに塩化シクロプロパンカルボニルを使用することを除き、実施例9aと同様の方法でこの化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (D

MSO-d<sub>6</sub>): δ 10.73 (s, 1H); 7.93 (d, J = 8.2, 1H); 7.85 (s, 1H); 6.88 (d, J = 8.2, 1H);

3.53 (s, 2H); 2.79 (t, J = 6.2, 1H); 0.94 (d, J = 6.2, 4H)

ESI-MS: m/z 200 (m-H)<sup>+</sup>.

実施例24: 5-シクロプロパンカルボニル-3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンゾイル)-1, 3-ジヒドロインドル-2-オン

6-シアノ-1, 3-ジヒドロインドル-2-オンの代わりに5-シクロプロパンカルボニル-1, 3-ジヒドロインドル-2-オンを使用すること  
を除き、実施例179と同様の方法でこの化合物を合成した。

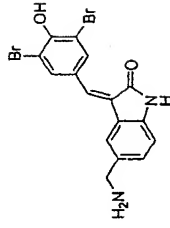
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-

d<sub>6</sub>): δ 11.11 (s, 1H); 10.80 (bs, 1H); 8.86 (s, 2H); 8.46 (s, 1H); 8.02-7.98 (m, 2H); 6.

98 (d, J = 8.1, 1H); 3.0-2.9 (m, 1H); 1.05 (d, J = 6, 4H);

ESI-MS: m/z 462 (m-H)<sup>+</sup>.

実施例25: 5-アミノメチル-3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンゾイル)-1, 3-ジヒドロインドル-2-オン



実施例25a: 5-アミノメチルオキシインドル

室温にて、氷酢酸 (50 mL) 中、5-シアノオキシインドル (1.0 g, 6.3 mmol) と10パラジウムカーボン (0.05 g) のスラリーを、40 psiの圧力下で24時間、水素化した。珪藻土のパッドを通すことでより触媒

を除去し、濾液から溶媒を蒸発させて、褐色の油状物質の5-アミノメチルオキシインドルを酢酸塩として得た (1.16 g)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.21 (s,

1H); 7.14 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.75 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 3.74 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), M

S (+ve ES) 146 (100), (M-NH<sub>2</sub>).

実施例25: 5-アミノメチル-3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンゾイル)-1, 3-ジヒドロインドル-2-オン

5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-1, 3-ジヒドロインドル-2-オン  
-2-オンの代わりに5-アミノメチルオキシインドル酢酸塩を使用すること  
を除き、実施例2と同様の方法で標題化合物を合成した。

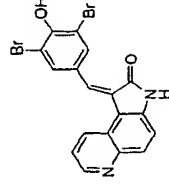
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 10.80 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.14 (br s, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.31 (d, 1

H, J = 7.6 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 3.96 (br q, 2H, J = 6 Hz). MS(AP+ve) 408 (10

0)(M-NH<sub>2</sub>).

実施例119: 1-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンゾイル)-1, 3-ジヒドロピロロ[3, 2-f]キナリン-2-オン



実施例119a: 2-ヒドロキシイミノ-N-(6-キノリニル)アセトアミド  
塩酸塩

250 mLの水中の10.0 g (60.0 mmol)の6-クロロニル-1, 3-ジヒドロピロロ[3, 2-f]キナリン-2-オン (0.05 g) の水 (220 mmol) の塩酸ヒドロキシルアミンを加えた。次いで200 mLの1.0 N HCl中の7.8 g (54 mmol)の6

ーアミノキノリン溶液を撹拌しつつ加えた。得られた懸濁液を暖め、400mLの95%EtOHを加えて懸濁液を溶解させた。固体炭酸二ナトリウムの添加によりこの溶液を中和し、風乾し、固体として8.1g(60%)の2-ヒドロキシイミノ-N-(6-キノリニル)アセトアミドを得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ

7.76 (s, 1H); 7.80 (dd, 1H, J = 3.7, 8.4 Hz); 8.14 (s, 2H); 8.68 (s, 1H); 8.77 (d, 1H, J = 8.4 Hz); 9.02 (d, 1H, J = 3.7 Hz); 10.73 (s, 1H); 12.34 (s, 1H), 質量スペクトル (陰イオン化学イオン化): m/z = 214 (60%).

実施例119b: 3-H-ビロロ[3, 2-f]キノリン-1, 2-ジオン

2-ヒドロキシイミノ-N-(6-キノリニル)アセトアミド(7.00g, 32.5mmol)を、撹拌しつつ70mLの濃硫酸と合し、反応温度120℃にて20分間、次いで95℃にて1時間加熱した。この反応物を室温にまで放冷し、155g(1.25mol)の炭酸ナトリウム水和物と200gの氷の混合物に滴下した。滴下が終了した後に、終ての無機白色固体が溶けるまで、混合物に水(600mL)を撹拌しながら徐々に加えた。1M塩酸を用いてこの水性

化合物をpH7に中和し、生成物を濾過により回収した。回収した固体に200mLの水を加え、1M塩酸の滴下により溶解させて遊離塩基とした。次いでこの生成物に、pH7となるまで重炭酸ナトリウム飽和水溶液を加えて中和させた。この生成物を濾過により回収し、55℃にて真空下で乾燥させ、赤褐色固体として3.89g(60%)の3-H-ビロロ[3, 2-f]キノリン-1, 2-ジオンを得た。質量スペクトル(陰イオン化学的イオン化):

m/z = 197 (30%), NMR

(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.43 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.66 (dd, 1H, J = 4.1, 8.4 Hz); 8.29 (d, 1H, J = 8.8 Hz); 8.72 (d, 1H, J = 8.4 Hz); 8.82 (d, 1H, J = 3.3 Hz); 11.2 (s, 1H).

実施例119c: 1-ヒドロゾノ-1, 3-ジヒドロビロロ[3, 2-f]キノリ

ノ-2-オン

3-H-ビロロ[3, 2-f]キノリン-1, 2-ジオン(3.89g, 19.6mmol)を12.0mLの無水ヒドラジンおよび10.25mLの水と合し、窒素雰囲気下、冷却器のもとで100℃に加熱し、1時間撹拌した。この反応物は時々発泡して冷却器に入り、この発泡を抑えるために必要に応じて冷却した。この反応物を冷却し、200mLの水中に注いだ。生成物を濾過により回収し、55℃にて真空下で乾燥させ、褐色固体として2.86g(69%)の1-ヒドロゾノ-1, 3-ジヒドロビロロ[3, 2-f]キノリン-2-オンを得た。質量スペクトル(陰イオンエレクトロスプレー):

m/z = 213, NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.37

(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.90 (br d, J = 14.7 Hz, 1H), 10.89 (br d, J = 14.7 Hz, 1H), 10.95 (br s, 1H).

実施例119d: 6-アミノキノリン-5-カルボン酸ヒドラジド

100mLフラスコ(発泡のため特大)内で、1-ヒドロゾノ-1, 3-ジヒドロ-ビロロ[3, 2-f]キノリン-2-オン(1.07g, 5.05mmol)を6.0mLの無水ヒドラジンおよび5.0mLの水と合し、窒素雰囲気下、冷

却器中で撹拌しつつ加熱還流した。4.5時間後、分析的HPLCにより終てのヒドラジンが消費されたことが示された。この反応物を冷却し、75mLの水で希釈して濾過し、オリープ褐色の固体として0.45g(固乾)の6-アミノキノリン-5-カルボン酸ヒドラジドを得た。質量スペクトル(陰イオンエレクトロスプレー):

m/z = 215 (100%), NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.64 (s, 2H), 4.22 (s, 2H),

5.66 (s, 2H), 7.25 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 7.34 (m, 1H), 7.65 (d, 1H, J = 9 Hz), 8.34 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.50 (s, 1H), 9.27 (s, 1H).

実施例119e: 1, 3-ジヒドロピロロ [3, 2-f] キノリン-2-オン

6-アミノキノリン-5-カルボン酸とドラジドを10 mLの2 M塩酸に溶かし、便宜にはホットプレート上で加熱した。固体重炭酸ナトリウムを徐々に加えることによりこの反応物を中和し、濾過した。回収した生成物を55℃にて真空下で乾燥させ、褐色固体として416 mg (45%) の1, 3-ジヒドロピロロ [3, 2-f] キノリン-2-オンを得た。質量スペクトル(陰イオン化学的イオン化):

$m/z=183(60\%)$   $^1\text{H NMR (DMSO-d}_6\text{): } \delta$  3.80 (s, 2H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.70 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 10.57 (br s, 1H).

実施例119: 1-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンズンジリデン)-1, 3-ジヒドロピロロ [3, 2-f] キノリン-2-オン

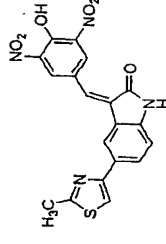
1, 3-ジヒドロピロロ [3, 2-f] キノリン-2-オン (552 mg, 3.00 mmol) を、1 mLの濃塩酸を含む6 mLの水酢酸中の855 mg (3.05 mmol) の3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド (TCI Chemicals) 合した。この反応物を115℃にて8時間攪拌し、冷却して濾過し、酢酸エチルで洗浄して、Z/E異性体の9/1混合物の褐色固体として1.32 gの1-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンズンジリデン)-1, 3-ジヒドロピロロ [3, 2-f] キノリン-2-オンを得た。質量スペクトル

(陰イオン化学的イオン化):

$m/z=443(40\%), 445(100\%), 447(40\%)$ ,  $^1\text{H NMR (MSO-d}_6\text{): } \delta$  7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.7, 4.9 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.04 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 9.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 11.3 (s, 1H).

実施例130: 3-(3, 5-ジニトロ-4-ヒドロキシベンズンジリデン)-5

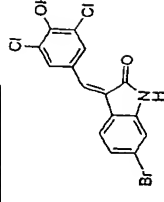
ニ(2-メチルチアゾール-4-イル)-1, 3-ジヒドロインドル-2-オン



3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドの代わりに3, 5-ジニトロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドを用いることを除き、実施例2と同様の方法で塩類の化合物を合成した。

$^1\text{H NMR (DMSO-d}_6\text{): } \delta$  2.79 (s, 3H); 6.90 (d, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.82 (d, 1H); 7.97 (s, 1H); 8.29 (s, 1H); 9.39 (s, 2H); 10.80 (bs, 1H). MS (+ve ES) 425 (MH<sup>+</sup>).

実施例133: 6-プロモ-3-(3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンズンジリデン)-1, 3-ジヒドロインドル-2-オン



実施例133a: 4-プロモ-2-ニトロフェニルピリジン酸

シュウ酸ジエチル (29.2 g, 0.2 mol) および4-プロモ-2-ニトロトルエン (21.6 g, 0.1 mol, Lancaster) をナトリウム (4.6 g, 0.2 mol) および無水エタノール (90 mL) から製造した冷却ナトリウムエトキシド溶液に注ぎ入れた。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで反応の最後に10分間置流した。反応混合物を冷却し、濃縮して過剰のエタノールを除去した。沈殿を濾過により回収し、エーテルで洗浄して乾燥させた。粗ナトリウム塩を水に溶かし、濃HClで酸性にした。沈殿した固体を濾過により回収



した。粗生成物をヘキサンおよび酢酸エチルから再結晶させ、白いパテ色の固体として12.5g(43%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.40 (d, 1H,  $J = 1.9$

Hz), 7.84 (dd, 1H,  $J = 8.0, 2.0$  Hz), 7.30 (d, 1H,  $J = 2$  Hz) 4.65 (s, 2H).

#### 実施例133b: 4-プロモ-2-ニトロフェニル酢酸

0℃にて攪拌した水(175mL)中の4-プロモ-2-ニトロフェニルピリジン酸(0.04mol)および水酸化ナトリウム(5.3g, 0.1mol)溶液に30%過酸化水素溶液(4.95mL, 0.04mol)を滴下した。反応溶液を5℃にて1時間攪拌し、次いで希HClで酸性にした。黄色の沈殿を濾し、粗生成物をヘキサンおよび酢酸エチルから再結晶させ、薄いベージュ色の固体として8.4g(75%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12.67 (br s, 1H),

8.28 (d,  $J = 2.0$  Hz), 7.97 (dd, 1H,  $J = 9.0$  Hz, 2.0 Hz), 7.55 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 4.0 (s, 3H). MS (-ve)  $m/z$ : 259 (M-H).

#### 実施例133c: 6-プロモオキシインドール

50%硫酸(200mL)および無水エタノール(300mL)中の4-プロモ-2-ニトロフェニル酢酸(8.4g, 0.03mol)の溶液に、亜鉛末(8.5g, 0.13mol)を90℃にて0.75時間にわたってゆっくりと加えた。この混合物をこの温度で2時間攪拌しながら加熱した。過剰のエタノールを真空

蒸発によって除去し、混合物を濾した。濾液をジエチルエーテルで抽出した。有機部分を合して飽和重炭酸ナトリウム、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、Whattman 1 PS Phase Separator フィルターで濾過し、真空蒸発させて、薄桃色の固体として3.8g(56%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

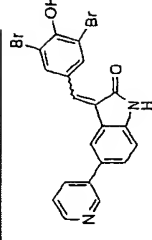
:  $\delta$  10.57 (br s, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 3.47 (s, 2H).

#### 実施例133: 6-プロモ-3-(3,5-ジヒドロインドール-4-ヒドロキシベンジル)ピリジン-1,3-ジヒドロインドール-2-オン

5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン塩酸塩の代わりに6-プロモオキシインドールを使用し、および3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドの代わりに3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドを使用することを除き、実施例2と同様の方法で標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.05 (s, 1H), 7.12 (d, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.56 (s, 1H); 7.76 (s, 2H); 10.78 (bs, 1H); 10.91 (bs, 1H), エレクトロスプレー MS (-ve) 384.

#### 実施例138: 3-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンジル)ピリジン-5-ヒドリド-3-イル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン



#### 実施例138a: 5-ヒドリド-3-イル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン

4mLのアセトニトリル中の0.736g(2mmol)の3-トリブチルズビリジン, 0.259g(1mmol)の5-ヨードオキシインドール, 0.497g(3mmol)の塩化テトラエチルアンモニウム、および0.035g(0.05mmol)の塩化ピス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)の混合物を24時間加熱還流した。室温まで冷却した後に混合物を20mLの $\text{CHCl}_3$ で希釈し、50mLの10%アツ化カリウム水溶液を加えた。混合物

を1インチのセライトパッドを通して濾過し、層を分離した。有機層を真空下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/MeOH 5%)に付し、白色固体として5-ピリド-3-イル-1, 3-ジヒドロインドル-2-オン(0.033g, 16%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.51 (s, 1H); 8.8

3 (d, J = 2.2, 1H); 8.51 (dd, J<sub>1</sub> = 1.3, J<sub>2</sub> = 4.6, 1H); 8.02-7.97 (m, 1H); 7.59 (s, 1H);

7.54 (d, J = 8.1, 1H); 7.44 (dd, J<sub>1</sub> = 4.7, J<sub>2</sub> = 7.9, 1H); 6.93 (d, J = 8.1, 1H); 3.55 (s,

2H). APCI-MS: m/z 211 (m+H)<sup>+</sup>.

実施例 138: 3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンズリデン)-5-ロビド-3-イル-1, 3-ジヒドロインドル-2-オン

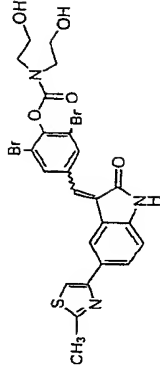
5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-1, 3-ジヒドロインドル-2-オンの代わりに5-ピリド-3-イル-1, 3-ジヒドロインドル-2-オンを使用することを除き、実施例2と同様の方法で標題の化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.93 (s, 1H); 9.13 (s, 1H); 8.81 (s, 2H); 8.8-8.7 (m, 1

H); 8.6-8.5 (m, 1H); 8.23 (s, 1H); 7.94 (s, 1H); 7.9-7.8 (m, 1H); 7.72 (d, J = 8, 1H); 7.

02 (d, J = 8, 1H). APCI-MS: m/z: 471 (m-H)<sup>-</sup>.

実施例 144: N-[ビス(2-ヒドロキシエチル)]-カルバミン酸 2, 6-ジプロモ-4-(5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-2-オキシ-1, 2-ジヒドロインドル-3-イル)ダンマテル]-フェニルエステル



4 Aモレキュラーシーブスを用い、室温で4時間、10mLの無水THF中で

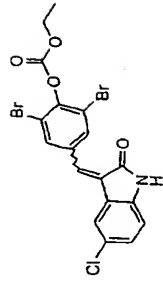
3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンズリデン)-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-1, 3-ジヒドロインドル-2-オン(0.50g, 0.95mmol)をスラリーとした。ジイソプロピルエチルアミン(0.33mL, 1.9mmol)を加えると黄褐色溶液が得られた。窒素雰囲気下、等圧滴下漏斗下の分離フラスコで、0.50mLのホスゲン溶液(トルエン中1.9M, 0.95mmol)および5mLの無水THFを氷浴中で冷却した。フエノキシニアニオンの黄褐色溶液をシリンジで滴下漏斗に移し、溶液を30分にわたってホスゲン溶液に滴下した。反応物を1時間にわたって室温まで温めた。反応物を再び氷浴中で冷却し、2mLのTHF中の135mg(1.28mmol)のジエタノールアミンおよび0.165mLのジイソプロピルエチルアミン(0.95mmol)の溶液を一度に加えた。反応物を室温まで温め、一晩攪拌した。褐色反応溶液を100mLの酢酸エチルで希釈し、50mLの0.2M重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶液を蒸発させて、褐色の固体として0.6gの粗生成物を得た。この生成物を1:1ヘキサン/酢酸エチル、次いで酢酸エチルを用いるシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、褐色の固体として209mgの3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンズリデン)-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-1, 3-ジヒドロインドル-2-オンを得た。質量スペクトル(陽イオン化学イオン

化): 同位体ピークを伴う<sup>99</sup>Brに対するm/z = 644 (M+23)。

NMR (D

MSO-d<sub>6</sub>): (比率2:1のE/Z異性体の混合物) δ 2.70 および 2.76 (2s, 3H); 3.47 (m, 2H); 3.62 (m, 4H); 3.8 (m, 2H); 4.88 (m, 1H); 4.96 (m, 1H); 6.92 および 6.96 (2d, 1H, J = 8 Hz); 7.62 (d, 1.3H, J = 8 Hz); 7.76-7.96 (m, 2H); 8.15-8.33 (m, 2H); 8.87 (s, 0.7H); 10.81 および 10.88 (2s, 1H)。

実施例 147: 3-(3, 5-ジプロモ-4-エトキシカーボネートベンズリデン)-2-オキシ-2, 3-ジヒドロ-5-クロロ-1H-インドル



窒素下、無水ジクロロメタン (15 mL) 中の 3- (3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンジル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-5-クロロ-1H-インドル (0.41 g, 1.0 mmol) の不均質混合物を、室温にてジイソプロピルエチルアミン (0.70 mL, 4.0 mmol) で処理した。得られた均質溶液にクロロギ酸エチル (0.19 mL, 2.0 mmol) を滴下し、混合物を 3 時間撹拌した。反応物をまず重炭酸ナトリウム飽和溶液で洗浄し、次いで塩化アンモニウム飽和溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶かし、氷浴中で冷却して生成物をヘキサンで沈殿させた。固体を濾過器上で回収し、ヘキサンで洗浄、風乾し、標題の化合物 (0.34 g, 68%) を得た。

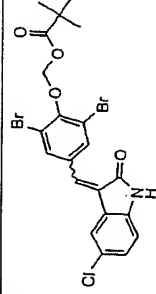
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.90 (s,

1H), 8.12 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 4.43 (q, 2H), 1.40 (t,

3H).  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{NO}_2\cdot\text{Br}_2\text{Cl}$  の分析学的理論値: C, 43.11; H, 2.41; N, 2.79, 実測値:

C, 43.01; H, 2.47; N, 2.73, MS(API+): 502(5) (M+1).

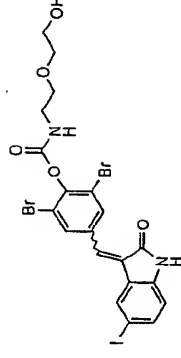
実施例 150: 3- (3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシメトキシベンジル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-5-クロロ-1H-インドル



窒素下、無水アセトニトリル (20 mL) 中の 3- (3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンジル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-5-クロロ-1H-インドル (0.43 g, 1.0 mmol) の溶液を、室温のカリウムターフ

トキシド (0.12 g, 1.1 mmol) で処理した。得られた褐色の不均質混合物を 18-クラウン-6 (0.053 g, 0.20 mmol) で処理し、15 分間撹拌した後にビニル酸クロロメチル (0.40 mL, 2.8 mmol) を加えた。反応物を 70℃まで加熱し、3 時間撹拌し、次いで熱いうちに濾過した。濾液を室温まで放冷して一晩撹拌した。得られた固体を濾過器上で回収し、アセトニトリルで洗浄し、真空乾燥させ、E/Z 異性体の混合物として標題の化合物 (0.24 g, 44%) を得た。

実施例 152: 2, 6-ジプロモ-4- [(5-ヨード-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3H-インドル-3-イリデン)メチル] フェニルN- [2- (2-ヒドロキシエトキシ) エチル] カルバメート



窒素下、20 mL の THF 中の 3- (3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンジル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-5-クロロ-1H-インドル (210 mg, 0.40 mmol) の溶液に THF 中の 1M カリウムターブトキシド (0.40 mL, 0.40 mmol) をシリンジで滴下した。溶液を 0℃まで冷却し、トルエン中の 1.97 M ボスゲン (0.21 mL, 0.41 mmol) をシリンジで滴下して反応混合物を 10 分間撹拌した。次いで 2- (2-アミノエトキシ) エタノール (40  $\mu$ L, 0.40 mmol) をシリンジに加え、続いて N-メチルモルホリン (~45 mg, ~45 mmol) を加えた。反応混合物を 0℃で 10 分間撹拌し、次いで室温まで温めた。溶液を等容量のエーテルで希釈し、細なフリットを通して濾過して透明にし、~10 mL のエーテルでさらに希釈した。次いで生成物を ~80 mL のヘキサンを加えることによって沈殿させ、濾過し、さらなるヘキサンで洗浄し、黄色固体として 0.21 g (79%) の標題化合物を得た。

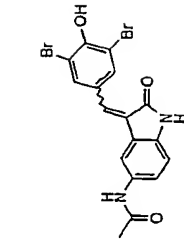
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.77 (s, 1H), 8.24 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.58 (br t, 1H), 3.52-3.42 (m, 6H), 3.27-3.20 (m, 2H), ESI-MS  $m/z$  673, 675, 677 (M+23), C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>Br<sub>2</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>の分析学的理論値: C, 36.84; H, 2.63; N, 4.30. 実測値: C, 36.75; H, 2.60; N, 4.22.

実施例156: 3-(3, 5-ジプロモモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドル-5-カルボン酸

5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-1, 3-ジヒドロインドール-2-オキソベンゼンの代わりに3-(3, 5-ジプロモモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボン酸を使用することを除き、実施例2と同様の方法で3-(3, 5-ジプロモモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボン酸をオキシインドールおよび3, 5-ジプロモモ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドから製造した。収率79%。

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.6 (bs, 1H), 10.96 (s, 1H), 10.61 (bs, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H). 質量スペクトル (陰イオン APCI):  $m/z$  = 436 (M-1, 5%), 438 (M-1, 10%), 440 (M-1, 8%).

実施例159: N-[3-(3, 5-ジプロモモ-4-ヒドロキシベンジリデン)]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド



実施例159a: 5-ニトロ-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン

75mlの濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>中の5g (37.6mmol)のオキシインドールの溶液を氷/EtOH浴中で-5℃まで冷却した。25mlの濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>中の3.8g (45.1mmol)のNaNO<sub>2</sub>の溶液を30分にわたって滴下した。混合物を-5℃で1時間攪拌した。次いで氷浴をはずし、混合物をゆっくりと周囲温度まで温めた。混合物を500gの碎氷中に注ぎ入れた。固体を真空濾過により

回収して風乾した。この固体をメタノール中で攪拌し、真空濾過により回収し、5-ニトロ-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン (1.7g, 25%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.6 (s, 2H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 11.01 (s, 1H). APCI-MS:  $m/z$  177 (m-H)<sup>+</sup>.

実施例159b: 5-アミノ-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン  
100mlのEtOAc中の1.5g (8.4mmol)の5-ニトロ-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン, 150mgのPd/C 10%, および50ml MeOHの混合物をParr (登録商標) 水素添加器に入れ、45psの水素ガスを充填した。混合物を2時間攪拌した。混合物を濾過し、溶媒を真空中で除去し、5-アミノ-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン (1.2g, 98%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.27 (s, 2H), 4.6 (s, 2H), 6.34 (dd, J<sub>1</sub> = 2 Hz, J<sub>2</sub> = 8.1 Hz, 1H), 6.45 (m, 2H), 9.88 (s, 1H). APCI-MS:  $m/z$  147 (m-H)<sup>+</sup>.

実施例159c: N-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド

6mlの無水酢酸中の200mg (1.35mmol)の5-アミノ-1, 3-ジヒドロインドール-2-オンの混合物を30分間還流した。反応混合物を50gの碎氷中に注ぎ入れた。混合物を十分に攪拌し、固体を真空濾過により回収した。この固体を200mlのH<sub>2</sub>Oで洗浄し、風乾し、N-(2-オキソ-

2, 3-ジヒドロ-1H-インドル-5-イル)-アセトアミド (119mg

, 46%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.97 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, J<sub>1</sub> = 2 Hz, J<sub>2</sub> = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2 Hz, 1H), 9.73 (s, 1H), 10.23 (s, 1H),

ESI-MS: m/z 189 (m-H)<sup>+</sup>.

実施例159: N-[3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)]

-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドル-5-イル)-アセトアミ

ド

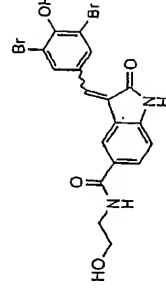
0.050g (0.26mmol)のN-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドル-5-イル)-アセトアミドおよび0.081g (0.29mmol)の3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドの混合物を2mlのHOAc中で攪拌した。100%の濃HClを加え、混合物を80℃で3時間加熱した。周囲温度まで冷却した後、固体を真空濾過により回収し、EtOAcおよびEt<sub>2</sub>Oで洗浄し、真空オーブン中で乾燥させて、黄色固体としてN-[3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドル-5-イル)-アセトアミド (0.76g, 65%)を得た。

δ 1.99 (s, 3H), 6.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, J<sub>1</sub> = 1.8 Hz, J<sub>2</sub> = 8.3 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.86 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.79 (s, 2H), 9.74 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), APCI-MS: m/z 475 (m+Na)<sup>+</sup>.

実施例172: 3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-2

-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドル-5-カルボン酸 (2-ヒドロ

キシエチル)アミド



実施例172a: 5-カルボン酸-1, 3-ジヒドロ-インドル-2-オン

5-カルボン酸-1, 3-ジヒドロ-インドル-2-オンメチルエステル (5.6g, 29.3mmol)を温アセトニトリル (500mL)に溶かし、ヨウ化アルミニウム (25g, 61.3mmol)をゆっくりと加えた。反応物

を0.5時間還流し、次いで氷水中に注ぎ入れ、酢酸エチル (200mL)で2回抽出した。両相に不溶な物質を濾別し、チオ硫酸ナトリウム水溶液、続いて水で洗浄して乾燥させた。5-カルボン酸-1, 3-ジヒドロ-インドル-2-オンの収量: 1.9g。酢酸エチル溶液をチオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄して濃縮乾燥させた。5-カルボン酸-1, 3-ジヒドロ-インドル-2-オンの収量: 0.2g。水相をチオ硫酸ナトリウム溶液で処理して放置すると、さらなる生成物が沈殿として晶出した。これを濾別し、水で洗浄して乾燥させた。5-カルボン酸-1, 3-ジヒドロ-インドル-2-オンの収量: 2.8g。

<sup>1</sup>H-

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.60 (bs, 1H), 10.73 (bs, 1H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 質量スペクトル (陰イオン エレクトロスプレー): m/z = 176 (M-1, 6%)。

実施例172: 3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-2

-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドル-5-カルボン酸 (2-ヒドロ

キシエチル)アミド

3-(3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドル-5-カルボン酸 (0.34g, 0.77mmol) (実施例156)およびエタノールアミン (0.08g, 1.3mmol)

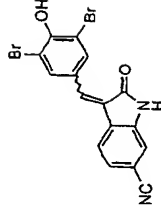
をDMF (2 mL) に溶かし、攪拌しながら5℃まで冷却した。シアノホスホン酸ジエチル(0.172 g, 1 mmol)、続いてトリエチルアミン (0.25 g, 2.5 mmol) を加え、5℃で0.5時間攪拌を続け、次いで反応物を室温まで温めた。1.5時間後に反応物を水 (10 mL) でクエンチし、クロロホルム/インプロパノールの4/1混合物 (25 mL) で4回抽出した。有機相を合して硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮乾燥させた。エタノールから再結晶させて、22 mgの3-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンジル)デン-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボン酸 (2-ヒドロ

キシエチル) アミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.9 (s, 1H), 10.7 (bs, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.25 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.73 (bs, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.37 (m, 2H). 質量スペクトル (陰イオン エレクトロスプレー):  $m/z$  = 479 (M-1, 22%), 481 (M-1, 35%), 483 (M-1, 30%).

実施例179: 6-シアノ-3-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンジル)

リデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン



実施例179a: 6-シアノ-1,3-ジヒドロインドール-2-オン

3-プロモ-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(0.621 g, 2.93 mmol)、シアニ化トリブチルスズ(1.11 g, 3.5 mmol)、塩化テトラアンモニウム水和物(0.97 g, 5.9 mmol)、ジクロロベンズフェニルホスフィン) パラジウム (II) (0.21 g, 0.3 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.342 g, 0.3

mmol) をジクロロエタン (100 mL) で処理し、反応物を室温下で16時間攪拌しながら還流した。さらにテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.23 g, 0.2 mmol) の添加を行い、さらに6時間還流を続けた。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.345 g, 0.3 mmol) の3度目の添加を行い、反応物を16時間還流に戻した。冷却して反応溶液をフッ化カルシウムの水溶液 (50 mL) で2回洗浄し、有機相

を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して蒸発乾燥させた。生成物をジクロロメタンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーに付すと、酸化トリフェニルホスフィンが混入した100 mgの6-シアノ-1,3-ジヒドロインドール-2-オンが得られた。ジクロロメタンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーによる2度目のクロマトグラフ精製によって61 mgの純粋な6-シアノ-1,3-ジヒドロインドール-2-オンが得られた。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.64 (bs, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 3.56 (s, 2H). 質量スペクトル (陰イオン エレクトロスプレー):  $m/z$  = 157 (M-1, 100%).

実施例179: 6-シアノ-3-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンジル)

リデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン

6-シアノ-1,3-ジヒドロインドール-2-オン (46.3 mg, 0.29 mmol) および3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド (80 mg, 0.39 mmol) およびp-トルエンスルホン酸-水和物 (1 mg, 0.005 mmol) をトルエン (30 mL) で処理し、Dean-Stark 水トラップを取り付けて1.5時間攪拌しながら還流した。この間に橙色の固体が析出し、これを冷却して濾別し、トルエンで洗浄し、3日間125℃で真空乾燥して、80 mgの6-シアノ-3-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンジル)デン-1,3-ジヒドロインドール-2-オンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (D

MSO-d<sub>6</sub>): δ 11.05 (bs, 1H), 8.86 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H). 質量スペクトル (陰イオン エレクトロスプレー

ー): m/z = 417 (M-1, 48%), 419 (M-1, 100%), 421 (M-1, 48%).

用途

キナーゼシグナル伝達、その他の疾患の中でも細胞増殖、分化および代謝を引き起こす。異常な細胞増殖の結果、癌腫、肉腫、白血病、神経膠芽腫、血管腫、乾燥、アテローム性動脈硬化症、関節炎および糖尿病性網膜症などの新形成の発

生を含む広範囲の疾患および疾病、または制御されていない新形成およびまたは血管形成に関連するその他の疾病が発症する可能性がある。

本発明の化合物のRafキナーゼ活性の阻害剤としての効力は、当技術分野で公知のまたは同様に確立された方法論に基づき下記で詳細に記載される薬理学的方法を用いて評価および測定することができる。

cRaf1依存性キナーゼ活性の効力は、2つのアッセイ方式のうちの1つを用いて測定した。1つめは、cRaf1の天然基質であるMEK1の、cRaf1により触媒されるリン酸化の測定である。このアッセイをcRaf1アッセイと呼ぶ。2つめは、cRaf1がMEK1をリン酸化および活性化する能力の測定である。このアッセイをRaf/MEKカスケードアッセイと呼ぶ、より大きいシグナルがより少ない酵素で達成されるので、Raf/MEKカスケードアッセイ方式を主要なスクリーニングとして使用した。cRaf1アッセイ方式を用いて、cRaf1が本発明の化合物により影響を受ける酵素であることを確かめた。

A. cRaf1アッセイ

カルボキシル末端にポリヒスチジンのタグを付けたヒトcRaf1をバキュロウイルス発現系で発現させ、N1キレートアフィニティークロマトグラフィーによって精製した。ヒトMEK1はグルタチオン-S-トランスフェラーゼとの融合

タンパク質として大腸菌(e.coli)で発現させ、グルタチオンセファロースキレートアフィニティークロマトグラフィーによって精製した。典型的には、アッセイは、阻害剤を含むおよび含まない最終容量40~100mLで行った。反応物はcRaf1(20nM)、MEK1(100~500nM)、[γ-<sup>32</sup>P]ATP(10~20mM)、Mg<sup>2+</sup>(10mM)、MOPS(50mM, pH7.5)を含んだ。反応物を室温で20~120分の範囲の時間インキュベートした。阻害剤をアッセイに加える前に100%DMSOで希釈した。等容量の0.5%リン酸で

反応を停止させた。MEK1のリン酸化は、シンチレーション計数、次いでリン酸セルロースフィルタ上でのタンパク質の回収によって検出した。

B. Raf/MEKカスケードアッセイ

ヒトcRaf1およびMEK1を前記のように精製した。MEK1によってリン酸化されたペプチド基質を最終ホスホリル基アクセプターとして使用した。ペプチドHTCTLTETVVA TRWKK-OHの配列は、MEK1によってリン酸化されたERK2内の部位から誘導した。アッセイ条件は、以下の変更を除いて前記のものと同じであった。反応物はcRaf1(1~5nM)、MEK1(60nM)、およびペプチド(250mM)を含んだ。

C. CDK1およびCDK2

サイクリン依存性タンパク質キナーゼアッセイは、ホスホリル基アクセプターとしてペプチドヒオチン-アミノヘキシル-AAKAKKTPKKAKKおよびヒオチン-アミノヘキシル-ARRPMSPKKKA-NH<sub>2</sub>を使用した。CDK1およびCDK2は双方ともバキュロウイルス発現系を用いて発現させ、検出可能な融合反応が存在せずに全タンパク質の20~80%を含んでなるように部分離した。典型的には、いずれかの酵素(0.2~10nM)を一般に10~120分の範囲の時間、阻害剤を含むおよび含まず、2つのペプチド基質のうち1つ(1~10uM)、[γ-<sup>32</sup>P]ATP(1~20uM)、および10~20mMのMg<sup>2+</sup>とインキュベートすることによってアッセイを行った。反応は、0.2~2容の20%酢酸か、またはpH7に緩衝した50~100mMEDT

Aのいずれかで停止させた(基質の消費<20%)。酵素アッセイに用いたバッファーは、0.15M NaClおよび5% DMSOを含有する30mM HEPES 7.4、0.15M NaClおよび5% DMSOを含有するバッファー50mM MOPS 7.0、または0.1mg/mL BSAおよび5% DMSOを含有するバッファー100mM HEPES pH7.5のいずれかであった。阻害

剤をアッセイに加える前に100% DMSOで希釈した。シンチレーション計数、次いでリン酸セルロースフィルター上でのタンパク質の回収(反応を酢酸で停止させた場合)、ストレプトアビジン(Pierce)で被覆した96ウェルプレートウェル中でのペプチドの回収(反応をEDTAで停止させた場合)、またはアビジンで被覆したシンチラント含浸ビーズの添加(Amerishamからのシンチレーション近似アッセイ、反応をEDTAで停止させた場合)のいずれかによってペプチドリン酸化の検出を達成した。これらの方法のいずれかから適当なバックグラウンド(さらに40mM EDTAを加えるかまたはペプチド基質を次くアッセイ)を差し引くことによって検出された総数は、反応の初速度に比例すると仮定し、方程式 $CPM = V_{max} \cdot (1 - ((1/K + (1))) + nsb)$ を満たす最小平方によってIC50を決定し、または方程式 $CPM = nsb + (V_{max} - nsb) / (1 + (x / 10^4 - pIC50))$  (式中、nsbはバックグラウンド総計である)に当てはめることによってpIC50を決定した。

D. UL97

UL97は、He(He et al.,1997)によって記載されているsf9細胞で発現したバキュロウイルスベクター由来のGST融合タンパク質として生産する。UL97は、リン酸セルロースに結合した放射性標識ヒストンを検出を用い、ATPからヒストンH2Bへの<sup>32</sup>P転移を用いるタンパク質キナーゼとしてアッセイした。UL97活性の阻害剤を試験するためのアッセイ混合物は、2mM [γ-<sup>32</sup>P] ATP、15mM ヒストンH2B、50mMナトリウムCHES、pH9.5、1M NaCl、2mMジチオトレイトールおよび10mM MgCl<sub>2</sub>を含んだ。阻害剤を希DMSOに溶かし、最終DMSO濃度を1% DMSOか

らなる反応物とした。20℃でインキュベーションした後に10容の75mMリン酸、30mM ATP、1mM EDTAを加えることによって反応を停止させ、次いでリンセルロースフィルター上にスポットし、75mMリン酸で4回洗浄し

た。放射能は液相シンチレーション計測によって決定した。

E. SRC/Lck酵素アッセイ

SrcおよびLckアッセイに用いるペプチド基質は、ピオチン-アミノヘキシル-ELYGEF-NH<sub>2</sub>(Src)およびピオチン-アミノヘキシル-EA IYGVLFKKK-NH<sub>2</sub>(Lck)であった。srcおよびlckタンパク質をバキュロウイルス発現系から均質となるよう精製し、アッセイ混合物に加える前に予め活性化させた。最大活性は、100mM HEPES、pH7.5中において1μM ATPおよび10mM MgCl<sub>2</sub>の存在下、40分間、氷上で機殻酵素(10~30uM)をインキュベートすることによって達成された。この活性化酵素を希釈して2nMにし、100mM HEPES、pH7.5、5μM ATP、10mM MgCl<sub>2</sub>、2μMペプチド、0.05mg/mL BSA、反応の程度に対する分析方法により、種々の濃度の阻害剤を含有し、および8mCi/mL [γ-<sup>32</sup>P] ATPを含むまたは含まない50mLの反応混合物とした。対照は50mM EDTAの存在下(負の対照)または不活化(正の対照)での反応とした。反応は室温で30分間進行させ、220uL中50mMまでEDTAを追加することによってクエンチした。反応の程度を2つの方法: Eisaに基づく方法および放射性同位体に基づく方法のうち1つで分析した。クエンチしたサンプル(220uL)をニュートラビジンで被覆したプレート(Pierce)に移し、室温で40分間インキュベートしてピオチニル化ペプチドをニュートラビジンに結合させた。結合していないペプチドおよび溶液の残りをプレート洗浄液で洗い流した。Eisa方式では、200uL HRP-PY20抗ホスホチロシン抗体コンジュゲート溶液を加えた。約30分間のインキュベーションの後にプレートを洗浄して結合していない抗体-HRPコンジュゲートを除去した。Eisa基質であるK-ブルー(Neogen)を加え、



15分後にE l i s a反応をレッド・ストップ (Neogen) でクエンチした。  
このプレ

ートをプレートリーダーにてA<sub>655</sub>で読み取った。同位体に基づく方式では、[  
γ-<sup>32</sup>P] ATPの存在下で反応を行った。200mL Scintiverc  
e DBをピオチン-ペプチドが結合しているプレートの各ウェルに添加した。  
プレートを密封し、マイクロー波カウンタ(Wallac)で計数した。A<sub>59</sub>  
s (c p m)=V<sub>max</sub>・(1-(I I)/I C<sub>50</sub>+I I))) + b (式中、bはバックグラ  
ウンドである) に生データを当てはめることによってI C<sub>50</sub>値を得た。

F. VEGFR-2

VEGFR-2アッセイに用いるペプチド基質は、ピオチン-アミノヘキシル  
-EEEEYFELVAKKK-NH<sub>2</sub>であった。酵素のキナーゼドメインを  
ハキュロウイルス発現系から均質になるよう精製した。活性化酵素を0. 4 nM  
に希釈し、100mM HEPES, pH7. 5、5 μM ATP、10mM M  
g Cl<sub>2</sub>、5 μMペプチド、0. 1mM DTT、0. 05mg/mL BSA、  
および種々の濃度の阻害剤を含有する60 μlの反応物とした。対照は50mM  
EDTAの存在下 (負の対照) または不在下 (正の対照) での反応とした。室  
温で30分間反応物をインキュベートし、次いで210 μl中60mMとなるま  
でEDTAを添加することによってクエンチした。クエンチしたサンプル(19  
0 μl) をニートラビジンで被覆したプレート (Pierce) に移し、室温  
で40分間インキュベートしてピオチニル化ペプチドをニートラビジンに結合  
させた。結合していない反応成分をプレート洗浄液で洗浄することによって除去  
し、次いで200 μl HRP-PY20抗ホスホチロシン抗体コンジュゲート  
を各ウェルに添加した。40分間のインキュベーションの後にプレートを洗浄し  
て結合していない抗体はいずれも除去した。

HRP基質であるK-ブルー (Neogen) を加え、20分後に反応をレ  
ッド・ストップ (Neogen) でクエンチした。ウェルの吸光度はプレートリー  
ダーにてA<sub>655</sub>で読み取った。

A<sub>59</sub> =V<sub>max</sub>・(1-(I I)/I C<sub>50</sub>+I I))) + b (式中、bはバックグラ  
ウンドである) に生データを当てはめることによってI C<sub>50</sub>値を得た。  
代表的なデータを表3にまとめると、表3は、代表的なキナーゼ (r a f) に対  
する本発明の化合物の阻害活性を示している。

表3

実施例	R a f キナーゼ活性	実施例	R a f キナーゼ活性
43	+	65	+
44	+	66	+
45	+	67	+
46	+	68	+
47	++	69	+
48	++	70	+
49	++	71	+
50	++	72	+
51	+	73	+
52	+	74	+
53	+	75	+
54	+	76	+
55	+	77	+
56	+	78	+
57	+	79	+
58	+	80	+++
59	+	81	+
60	+	82	+
61	+	83	+
62	+	84	+
63	+	85	+
64	+	86	+

実施例	R a f キナーゼ活性
1	+
2	+
3	+
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+
11	+
12	+
13	+
14	+
15	+
16	+
17	+
18	+
19	+
20	+
21	+

実施例	R a f キナーゼ活性
22	+
23	+
24	+
25	++
26	+
27	+
28	++
29	+
30	+
31	+
32	+
33	+
34	+
35	+
36	+
37	+
38	+
39	+
40	+
41	+
42	+

実施例	R a f キ ナ ー ゼ 活 性	実施例	
131	++	153	+++
132	+	154	+++
133	+	155	+++
134	+	156	+
135	+	157	+
136	+	158	+
137	+	159	+
138	+	160	+
139	+	161	+
140	+	162	+
141	+	163	+
142	+	164	++
143	+	165	+
144	+++	166	+
145	+	167	+++
146	+++	168	+
147	+++	169	+
148	+++	170	+
149	+++	171	+
150	+++	172	+
151	+++	173	+
152	+	174	+

実施例	R a f キ ナ ー ゼ 活 性	実施例	
109	+	109	
110	+	110	
111	+	111	
112	++	112	
113	++	113	
114	+	114	
115	+	115	
116	+	116	
117	+++	117	
118	+	118	
119	+	119	
120	+	120	
121	+	121	
122	+	122	
123	+	123	
124	+	124	
125	+	125	
126	+	126	
127	+	127	
128	+	128	
129	+	129	
130	+	130	

実施例	R a f キ ナ ー ゼ 活 性	実施例	
87	+++	87	
88	+	88	
89	+	89	
90	+	90	
91	+	91	
92	+	92	
93	+	93	
94	+	94	
95	+	95	
96	+	96	
97	+	97	
98	+	98	
99	+	99	
100	+	100	
101	++	101	
102	++	102	
103	+++	103	
104	+	104	
105	+	105	
106	+++	106	
107	+	107	
108	+	108	

実施例	R a f キナーゼ活性
175	+
176	+
177	+
178	+
179	+
180	+
181	+

凡例：

範囲	記号
<0.010-1.00μM	+
1.00-10.00μM	++
10.00-100μM	+++

細胞に基づく効能 (MTTアッセイ)

本発明の化合物の効力について、それらの細胞増殖および細胞生存力を阻害する能力に関して試験した。3-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2,5-ジフェニルテトラゾリウムプロミド (MTT, Sigma #M2128) の還元型への代謝変換が、通常用いられる細胞生存力の指標である。以下がその手順である：

細胞は使用まで75cm<sup>2</sup>の組織培養プラスコで維持する。細胞を増殖させ、アッセイのために、10%ウシ胎児血清を含有するダルベッコの改変イーグル培地

で平板培養した。例えば以下の細胞系、a) ヒト包皮線維芽細胞 (HFF)、b) HT29 (ヒト結腸癌細胞系)、c) MDA-MB-468 (ヒト乳癌細胞系)、d) RKO (ヒト結腸癌細胞系、e) SW620 (ヒト結腸癌細胞系)、(f) A

549 (ヒト肺癌細胞系)、およびg) MIA PACA (ヒト膵臓癌細胞系)、を用いることができる。細胞は、10% CO<sub>2</sub>、90%の加湿空气中で37℃にて維持する。細胞を以下に挙げる密度で96ウェル組織培養プレートで平板培養する。96ウェルプレートの最上列を除く各ウェルに、100μlの細胞懸濁液を加え、この最上列は細胞を含まず、分光光度法の標準として役立つ。

細胞系統	密度
HFF	2500細胞/ウェル
HT29細胞系統	2500細胞/ウェル
MDA-MB-468細胞系統	5000細胞/ウェル
SW620	4000細胞/ウェル
MIA PACA	3000細胞/ウェル
PC-3	4500細胞/ウェル

細胞は投与に先立ち、10% CO<sub>2</sub>、90%加湿空气中37℃で、10%ウシ胎児血清を含有するダルベッコの改変イーグル培地で一晚インキュベートする。細胞を化合物の溶解度に依存して30μMで始まる10連続3倍希釈で投与する。30μM未満の溶解度を有する化合物は最大の可溶濃度で投与する。化合物の原液は100%ジメチルスルホキシド (DMSO) で製造する。細胞の平板培養のためには、原液を100μg/mLガンタマイシンおよび0.3~0.6%DMSOを含有するダルベッコの改変イーグル培地で最大濃度の2倍で希釈する。化合物がDMSOに溶ける場合には、細胞上でのDMSOの最終濃度を0.3%未満に戻す。各化合物について3倍連続希釈を行い、投与する10濃度の化合物を調製する。ここで、100μLの希釈化合物をディッシュ上の100μLの培地に添加する。各濃度の化合物について2~4反復のウェルを調製する。細胞をインキュベーターに戻し、MTTを添加する前の72時間、化合物の存在下で増殖させる。MTTは2mg/mLの濃度でリン酸緩衝生理食塩水 (Irvine Scientific #9240) で調製する。ウェル当たり50

表 4

μLのMTT溶液を200μLの培地に添加して最終濃度0.4mg/mLとし、プレートを4時間インキュベーターに置く。4時間のインキュベーションの後、化合物およびMTT混合物をプレートから吸引し、100μLの100%DMSO、さらに25μLのソレソンのバツファー（0.1Mグリシン、0.1M NaCl, pH10.5）を各ウェルに添加する。各プレートにおけるMTTの代謝還元定量は、Molecular Devices UVmaxマイクロプレートリーダーにて570nmの波長で吸光度を読み取ることによって行う。増殖阻害曲線および50%阻害濃度は、マイクロソフト・エクセルを用いて決定する。

代表的なデータを表4にまとめる。表4は、代表的なキナーゼ（raf）に対する本発明の化合物の阻害活性および広範囲のヒト腫瘍細胞系に対する本発明の化合物の細胞障害性を示している。

実施例	Raf	MTT SW620 (結腸)	MTT MIA Paca (膵臓)	MTT MDA 468 (胸腺)	MTT PC- (前立腺)	MTT HT-29 (結腸)
2	+	++	++	++	+++	++
13	+	+++	+++	++	+++	++
25	++	+++	+++	+++	+++	+++
1	+	+++	+++	+++	+++	+++
119	+	++	++	++	++	++
130	+	+++	+++	+++	+++	+++
8	+	+++	+++	+++	+++	+++
121	+	++	+++	++	ND	++
117	+++	+	ND	+	ND	++
143	+	++	ND	++	ND	++

凡例	
記号	範囲
+	<0.50μM
11	0.50-5μM
+++	5-50μM
++++	>50μM
ND	データなし

In vivoアッセイ

抗腫瘍研究：動物

マウスはTaconic Farmsから入手し、Microisolato

r ケージの中、72±2° F、12時間の明/暗サイクルで維持する。ケージ(28 x 17 x 12 cm)当たり4匹のマウスを収容し、自由に餌および水を与える。耳のパンチまたは尾に刻印して動物に番号を付ける。動物の操作は総て、層流フード中で行う。

細胞移植

アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクションから入手できるSW620を、ウシ胎児血清(10%)、ビルビン酸ナトリウム(1.0 mM) およびグルタミン(2.0 mM)とともにRPMI 1640を含有する培地で増殖させる。細胞を5%CO<sub>2</sub>中37℃でインキュベートする。細胞をトリプシン(0.05%)を用いて回収し、遠心分離し、1 x 10<sup>7</sup>細胞/mlでPBS:マトリゲル(1:1)に再懸濁させる。

腫瘍の移植

使用する腫瘍細胞系の1つは結腸系SW620である。細胞懸濁液を各マウスの右後腹に皮下注射することによって腫瘍を発症させる。接種物はPBS:マトリゲル(1:1)中の2 x 10<sup>6</sup>細胞/マウス/0.2 mlからなる。

腫瘍測定

固形腫瘍は皮膚を通じてカリパス測定によって測定する。カリパス測定は典型的には毎週2回行う。方程式(長さ x 幅<sup>2</sup> / 2) = 腫瘍重量mgを用いて腫瘍重量を計算する。

体重測定

毎週2回腫瘍測定の際にマウスの体重を測定する。

化合物の調製

DMSO、クレモホル(Cremophore)およびPBSからなるビヒクル中で化合物を調製する。

試験治療

腫瘍の平均サイズが約40~50 mgとなったときに薬物療法を開始し、これは通常は移植後7日目である。用量計画は連続5日に対して1用量/日からなる。予め求めた最大許容量を基に薬物を3または4用量レベルで投与する。ビヒク

ル対照群も含まれる。薬剤は、静脈内、腹腔内、皮下、もしくは経口経皮経路またはその他別の経路のいずれによって投与してもよい。尾の静脈からの点滴により薬剤を投与してもよい。各マウスに投与する注射容量は、通常0.01~0.02 mL/体重gである。静脈注射および尾の静脈点滴の場合、操作中、動物はBroome拘束器に拘束する。経口投与に先立ち、動物は一晩絶食させる。各実験期間は典型的には腫瘍の移植から28日間である。

代表的な結果を表5に挙げる。

表5 in vivoデータ

実施例	異種移植片	腫瘍応答	
		陽性% @ mg / kg	陽性% @ mg / kg
2	HT-29	50 % @ 5 mg / kg	50 % @ 5 mg / kg
85	SW620	40 % @ 50 mg / kg	40 % @ 50 mg / kg
84	HT-29	50 % @ 25 mg / kg	50 % @ 25 mg / kg

本発明を、その特定の好ましい具体例に関して説明し、例示したが、当業者な

らば本発明の精神および範囲から逸脱することなく種々の変形、変更および置き換えを行うことができることを理解するであろう。例えば、本明細書において前記されたような好ましい用量以外の有効量を、虚症状、または前記の本発明の化

合物に対する他の徴候に対して治療される哺乳類の応答性の変動の結果として適用してもよい。同様に、認められた特異な薬理学的応答は、選択される特定の有効化合物または医薬担体が存在するかどうか、ならびに用いられる製剤のタイプおよび投与模式に従い、また依存して変化してもよく、結果において期待されるかかる変動または差異は、本発明の目的および実施に従い意図されている。従って、本発明は以下に続く請求の範囲によってのみ限定され、かかる請求の範囲は合理的な限り広く解釈されることを意図する。

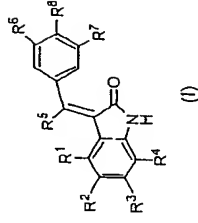
【手続補正書】

【提出日】平成12年5月25日（2000.5.25）

【補正内容】

請求の範囲

1. 式(1)：



式中、

R<sup>1</sup>は、Hまたは所望によりR<sup>2</sup>と結合して5～10員のアリール、ヘテロアリールもしくは複素環からなる群から選択される縮合環を形成していてもよく、このヘテロアリールもしくは複素環は1～3個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子の0～3個はNであり、そのヘテロ原子の0～1個はOもしくはSであり、かつ、その縮合環は所望により1～3個のR<sup>8</sup>で置換されていてもよく(ここで、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は下記の定義の通り)；

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は独立に、H、HET、アリール、C<sub>1-12</sub>脂肪族、CN、NO<sub>2</sub>、ハロゲン、R<sup>10</sup>、-OR<sup>10</sup>、-SR<sup>10</sup>、-S(O)R<sup>10</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NHR<sup>11</sup>、-COR<sup>1</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-CONR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-OCONR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-CONR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>であり、ここでそのC<sub>1-12</sub>脂肪族は、所望によりC(O)、O、S、S(O)、SO<sub>2</sub>もしくはNR<sup>12</sup>から選択される1～2基の挿入を1個または2個有していてもよく；そのHET、アリールもしくはC<sub>1-12</sub>脂肪族は所望により1～3個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよく；かつ、R<sup>2</sup>は所望によりR<sup>3</sup>と結合して5～10員のアリール、ヘテロアリールもしくは複素環からな

る群から選択される縮合環を形成していてもよく、そのヘテロアリールもしくは複素環は1～3個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子の0～3個はNであって、そのヘテロ原子の0～1個はOもしくはSであり、かつ、その縮合環は所望により1～3個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよく(ここで、HET、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は下記の定義に同じ)；

あるいは、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は独立に、-R<sup>12</sup>NH<sub>2</sub>、-R<sup>12</sup>-ハロゲン、-COR<sup>11</sup>NR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-C(NH)R<sup>11</sup>であり、ここでR<sup>11</sup>は下記の定義の通りであり、かつ、R<sup>12</sup>は、H、C<sub>1-6</sub>脂肪族、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロゲン、アリールまたはHETであり、そのC<sub>1-6</sub>脂肪族は所望により1～3個のハロゲンまたはOHで置換されていてもよく(ここで、HETは下記の定義の通り)；

R<sup>4</sup>は、H、ハロゲン、NO<sub>2</sub>またはCNであり；

R<sup>5</sup>は、Hまたは所望により1～3個のハロ、ヒドロキシルもしくはアリールで置換されていてもよいC<sub>1-12</sub>脂肪族であり；

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は独立に、プロモまたはクロロであり；

R<sup>8</sup>はOHであり；

R<sup>9</sup>は各々独立に、ハロゲン、C<sub>1-12</sub>脂肪族、CN、-NO<sub>2</sub>、R<sup>10</sup>、-OR<sup>11</sup>、-SR<sup>11</sup>、-S(O)R<sup>10</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>CONR<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NHR<sup>11</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-CONR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-OCONR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>またはC(NR<sup>12</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>(ここで、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は下記の定義の通り)であり；

R<sup>10</sup>は各々独立に、H、ハロゲン、C<sub>1-12</sub>脂肪族、アリールまたはHETであり、ここでそのC<sub>1-12</sub>脂肪族は所望によりO、S、S(O)、SO<sub>2</sub>もしくはNR<sup>1</sup>から選択される1～2基の挿入を有していてもよく、ここでそのC<sub>1-12</sub>脂肪族は、アリールまたはHETは所望により1～3個のハロ、別のHET、アリール、

CN、-SR<sup>12</sup>、-OR<sup>12</sup>、-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)R<sup>12</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>12</sup>CONR<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>CON(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>12</sup>(NR<sup>12</sup>)NHR<sup>12</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-CON(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>

、 $-NR^{12}SO_2R^{12}$ 、 $-OCON(R^{12})_2$ で置換されていてもよく(ここで、HETおよび $R^{12}$ は下記の定義の通り)；

あるいは、 $R^{10}$ は各々独立に、 $C_{1-4}$ 脂肪族、アリール、または所望により1～3個の $NO_2$ 、 $R^{12}$ 、 $-R^{12}N(R^{12})_2$ またはトリフルオロで置換されているもよいHETであり、ここで $R^{12}$ はH、 $C_{1-4}$ 脂肪族、 $NO_2$ 、 $C_{1-4}$ アルコキシ、ハロゲン、アリールまたはHETであり、その $C_{1-4}$ 脂肪族は所望により1～3個のハロゲンまたはOHで置換されていてもよく(ここで、HETは下記の定義の通り)；

あるいは、 $R^{10}$ は各々、オキソ、シアノまたはアミノであり；

あるいは、 $R^9$ は各々、 $-COR^{10}$  (ここで、 $R^{10}$ はH、 $C_{1-4}$ 脂肪族またはアミノである)であり；

$R^{11}$ は、Hまたは $R^{10}$ であり；

$R^{12}$ は、H、 $C_{1-12}$ 脂肪族またはHETであり、ここでその $C_{1-12}$ 脂肪族は所望により1～3個のハロゲンもしくはOHで置換されていてもよく(ここで、HETは下記の定義の通り)；あるいは、 $R^{12}$ は $NO_2$ 、 $C_{1-4}$ アルコキシ、ハロゲンまたはアリールであり；

HETは、ベンゾフラン、ベンゾキサゾール、ジオキサジン、ジオキサン、ジオキサラン、ジチアジン、ジチアジン、ジチアゾール、ジチオラン、フラン、イミダゾール、インドール、インダゾール、モルホリン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサチアゾール、オキサチアゾリジン、オキサジン、オキシアジアジン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キノリン、キナゾリン、チトラヒドロフラン、チ

ト

ラジン、テトラゾール、チオフェン、チアジアジン、チアジアゾール、チアトリアゾール、チアジン、チアゾール、チオモルホリン、チアチアタレン、チオピラン、トリアジン、およびトリアゾールからなる群から選択される5～10員の飽和または不飽和複素環であり；

あるいは、 $R^{12}$ は、 $(R^{11})_2N-C_{1-4}$ 脂肪族であり、ここで $R^{11}$ はH、 $C_{1-}$

脂肪族、ヒドロキシ- $C_{1-4}$ 脂肪族、フェニル、フェニル- $C_{1-4}$ 脂肪族またはHETであり、ここでHETはオキサゾール、ピリジン、テトラゾールまたはチアゾールである]

で示される化合物、およびそれらの医薬上許容される塩、または溶媒和物。

2.  $R^2$ および $R^3$ が独立に、H、HET、アリール、 $C_{1-12}$ 脂肪族、CN、 $NO_2$ 、ハロゲン、 $R^{10}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}COR^{11}$ 、 $-NR^{12}CO_2R^{11}$ 、 $-NR^{12}CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(NR^{11})NHR^{11}$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-CONR^{12}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{11}$ 、 $-OCONR^{12}R^{11}$ 、 $C(NR^{12})NR^{12}R^{11}$ であり、ここでその $C_{1-12}$ 脂肪族は、所望によりC(O)、O、S、S(O)、 $SO_2$ もしくは $NR^{12}$ から選択される1～2個の基の挿入を1～2個有していてもよく；そのHET、アリールもしくは $C_{1-4}$ 脂肪族は所望により1～3個の $R^{10}$ で置換されていてもよく；かつ、 $R^2$ は所望により $R^3$ と結合して5～10員のアリール、ヘテロアリールもしくは複素環からなる群から選択される複素環を形成していてもよく、そのヘテロアリールもしくは複素環は1～3個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子の0～3個はNであって、そのヘテロ原子の0～1個はOもしくはSであり、かつ、その複素環は所望により1～3個の $R^2$ で置換されていてもよく(ここで、HET、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は下記の定義と同じ)；

$R^{10}$ が各々独立に、H、ハロゲン、 $C_{1-12}$ 脂肪族、アリールまたはHETであ

り、ここでその $C_{1-12}$ 脂肪族は所望によりO、S、S(O)、 $SO_2$ もしくは $NR^{12}$

から選択される1～2個の挿入を有していてもよく、ここでその $C_{1-12}$ 脂肪族、アリールまたはHETは所望により1～3個のハロ、別のHET、アリール、CN、 $-SR^{12}$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-NR^{12}CON(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}COR^{12}$ 、 $-NR^{12}CO_2R^{12}$ 、 $-NR^{12}CON(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}NHR^{12}$ 、 $-CO_2R^{12}$ 、 $-CON(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{12}$ 、 $-OCON(R^{12})_2$ で置換されていてもよく(ここで、HETおよび $R^{12}$ は下記の定義の通り)；



R<sup>12</sup> が、H、C<sub>1-12</sub> 脂肪族またはHETであり、そのC<sub>1-12</sub> 脂肪族は所望により1～3個のハロゲンもしくはOHで置換されていてもよく(ここで、HETは下記の定義の通り)であり;かつ、

HET、R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>およびR<sup>11</sup>が請求項1の定義の通りである。請求項1記載の式(1)の化合物、ならびにそれらの医薬上許容される塩または溶媒和物。

3. R<sup>1</sup>がHであるか、または所望によりR<sup>2</sup>と結合して、下記でHETに關して定義されたような群から選択される縮合環を形成していてもよく、ここでその縮合環は所望により1～3個のR<sup>9</sup>により置換されていてもよく(ここで、R<sup>2</sup>およびR<sup>9</sup>は下記の定義の通り);

R<sup>2</sup>およびR<sup>9</sup>が独立に、H、HET、アリール、C<sub>1-6</sub> 脂肪族、CN、NO<sub>2</sub>、ハロゲン、R<sup>10</sup>、-OR<sup>10</sup>、-SR<sup>10</sup>、-S(O)R<sup>10</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-NR<sup>1</sup><sup>0</sup>R<sup>11</sup>、-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>COR<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NHR<sup>11</sup>、-COR<sup>11</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-CONR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-OCONR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>であり、ここでそのC<sub>1-6</sub> 脂肪族は所望によりC(O)、O、S、S(O)、SO<sub>2</sub>またはNR<sup>12</sup>から選択される1～2基の挿入

を1または2個有していてもよく;そのHET、アリールもしくはC<sub>1-6</sub> 脂肪族は所望により1～3個のR<sup>10</sup>で置換されていてもよく;かつ、R<sup>2</sup>は所望により下記にHETとして定義されている群から選択される縮合環を形成していてもよく、かつ、その縮合環は所望により1～3個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよく(ここで、HET、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は下記の定義の通り);

R<sup>9</sup>が、Hまたは所望により1～3個のハロ、OHもしくはアリールで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub> 脂肪族であり;

R<sup>9</sup>が各々独立に、ハロ、C<sub>1-6</sub> 脂肪族、CN、-NO<sub>2</sub>、R<sup>10</sup>、-OR<sup>11</sup>、-SR<sup>11</sup>、-S(O)R<sup>10</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>COR<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NHR<sup>11</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-CONR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-SO<sub>2</sub>N

R<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、-OCONR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>またはC(NR<sup>12</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>(ここで、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は下記の定義の通り)であり;

R<sup>10</sup>が各々独立に、H、ハロゲン、C<sub>1-6</sub> 脂肪族、アリールまたはHETであり、ここでそのC<sub>1-6</sub> 脂肪族は所望によりO、S、S(O)、SO<sub>2</sub>もしくはNR<sup>12</sup>から選択される1～2基の挿入を有していてもよく、ここでそのC<sub>1-6</sub> 脂肪族、アリールまたはHETは所望により1～3個のハロ、別のHET、アリール、CN、-SR<sup>12</sup>、-OR<sup>12</sup>、-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)R<sup>12</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>12</sup>COR<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>CON(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>12</sup>(NR<sup>12</sup>)NHR<sup>12</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-CON(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-OCON(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>で置換されていてもよく(ここで、HETおよびR<sup>12</sup>は下記の定義の通り);

R<sup>12</sup>が、H、C<sub>1-6</sub> 脂肪族、またはHETであり、そのC<sub>1-6</sub> 脂肪族は所望により1～3個のハロゲンもしくはOHで置換されていてもよく(ここで、HETは下記の定義の通り);

HET、R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>およびR<sup>11</sup>が請求項1の定義の通りである。請求項2記載の式(1)の化合物、およびそれらの医薬上許容される塩または溶媒和物。

4. R<sup>1</sup>が、H、または所望によりR<sup>2</sup>と結合して、縮合ピリジン、縮合トリアゾール、縮合チアゾール、または縮合アミノ置換チアゾールからなる群から選ばれる縮合環を形成していてもよく、あるいは、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はメチル置換縮合ピリジンである縮合環を含んでなり;

HETが、ジオキシソラン、ジオキサン、ジオキソラン、ジチアン、ジチアジン、ジチアゾール、ジチオラン、フラン、イミダゾール、イミダゾピリジニル、モルホリン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサチアゾール、オキサチアジジン、オキサジアジン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラジン、チオフェン、チアジアジン、チアジアゾール、チアトリアゾール、チアジン、チアゾール、チオモルホリン、チオピラン、チオキソトリ

アジン、トリアジン、およびトリアゾールからなる群から選択される5または6員の飽和または不飽和ヘテロアリール環であり；

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{10}$  および  $R^{12}$  が請求項1～3のいずれか1項に記載の定義の通りであり；

$R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  および  $R^{11}$  が請求項1の定義の通りであり；かつ、

$R^2$  および  $R^3$  が請求項3の定義の通りである、請求項1～3のいずれか1項に記載の式(1)の化合物、およびそれらの医薬上許容される塩または溶媒和物。

5.  $R^1$  が、H、または所望により  $R^2$  と結合して5～6員のヘテロアリール環からなる群から選択される縮合環を形成していてもよく、そのヘテロアリール環は0～2個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子の0～2個はNであって、そのヘテロ原子の0～2個はOもしくはSであり、かつ、その縮合環は所望

により1～3個の  $R^9$  で置換されていてもよく(ここで、 $R^2$  および  $R^3$  は下記の定義の通り)；

$R^2$  および  $R^3$  が独立に、H、HET、フェニル、 $C_{1-6}$  脂肪族、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-CONR^{12}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{11}$  であり、そのHET、フェニルもしくは  $C_{1-6}$  脂肪族は所望により  $R^{10}$  で置換されていてもよく；かつ、 $R^2$  は所望により  $R^2$  と結合して5員の複素環を形成していてもよく、その複素環は0～1個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子はNであって、そのヘテロ原子の0～1個はOもしくはSであり、かつその縮合環は所望により  $R^9$  で置換されていてもよく(ここで、HET、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は下記の定義の通り)；

$R^4$  がHであり；

$R^3$  がHであり、

$R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  が請求項1の定義の通りで；

$R^9$  が、H、 $C_{1-6}$  脂肪族、または  $-COR^{10}$  (ここで、 $R^{10}$  は下記の定義の通り) であり；

$R^{10}$  が、H、 $C_{1-6}$  脂肪族またはアミノであり；

$R^{11}$  がH、 $C_{1-6}$  脂肪族、ヒドロキシ- $C_{1-6}$  脂肪族、フェニル、フェニル- $C$

$_{1-6}$  脂肪族またはHETであり；

$R^{12}$  が、H、 $C_{1-6}$  脂肪族、ヒドロキシ- $C_{1-6}$  脂肪族または  $(R^{11})_2N-C_{1-6}$

$_{1-6}$  脂肪族であり；かつ、

HET がオキサゾール、ピリジン、テトラゾールおよびチアゾールからなる群から選択される複素環である、請求項1記載の式(1)の化合物、およびそれらの医薬上許容される塩または溶媒和物。

6.  $R^1$  がHであり；

$R^2$  および  $R^3$  が独立に、H、HET、フェニル、 $C_{1-6}$  脂肪族、シアノ、ハロ

ゲ

ン、 $-COR^{11}$ 、または  $-CONR^{12}R^{11}$  であり、そのHET、フェニルもしくは  $C_{1-6}$  脂肪族は所望により  $R^{10}$  で置換されていてもよく(ここで、HET、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は下記の定義の通り)；

$R^4$  がHであり；

$R^3$  がHであり；

$R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  が請求項1の定義の通りであり；

$R^{10}$  が、H、 $C_{1-6}$  脂肪族、オキソまたはシアノであり；

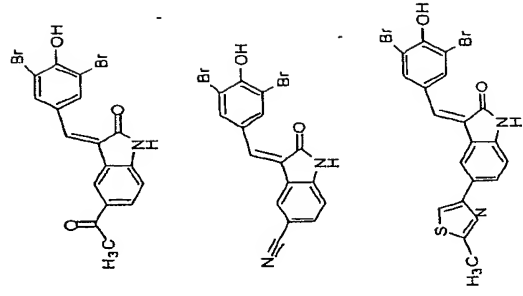
$R^{11}$  が、H、 $C_{1-6}$  脂肪族、トリハロ- $C_{1-6}$  脂肪族、フェニルまたはニトロ置換フェニルであり；

$R^{12}$  が、H、 $C_{1-6}$  脂肪族、ヒドロキシ- $C_{1-6}$  脂肪族であり；かつ、

HET がチオフェンまたはピリジンである、請求項1記載の式(1)の化合物、およびそれらの医薬上許容される塩または溶媒和物。

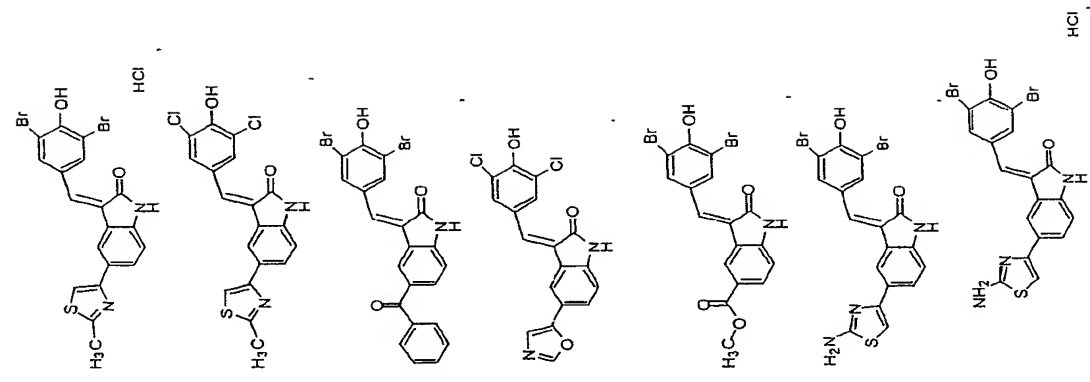
7.

(173)



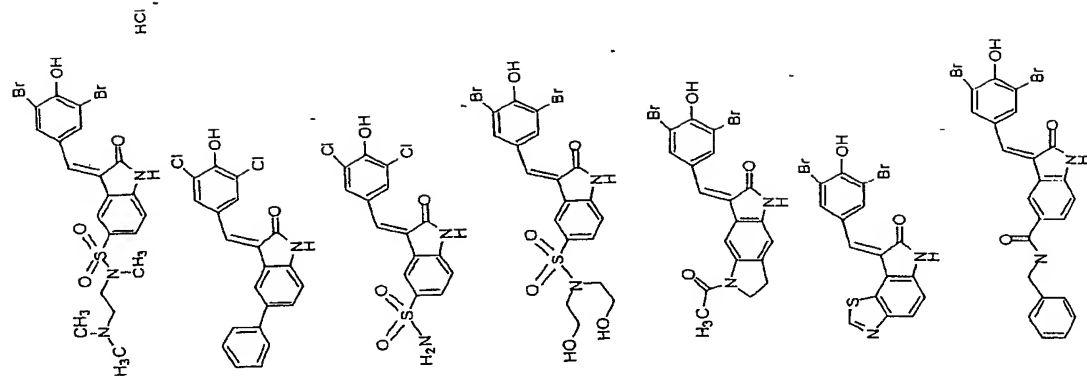
特表2002-514228

(174)

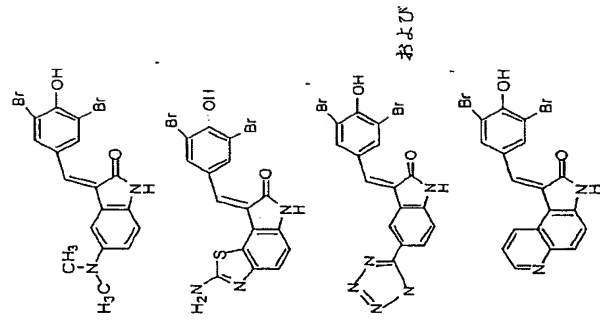


特表2002-514228

(175)



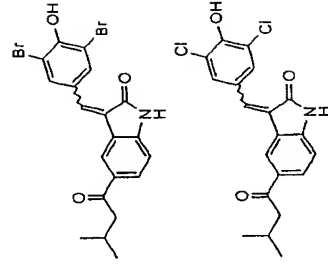
(176)



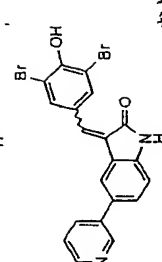
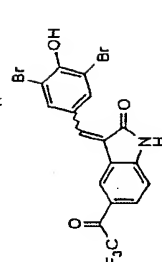
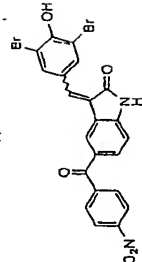
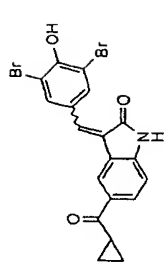
および

からなる群から選択される、請求項1記載の化合物。

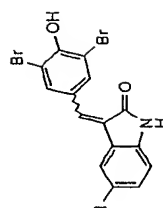
8.



(177)



および

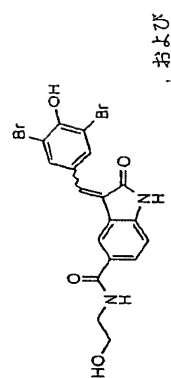
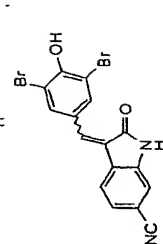
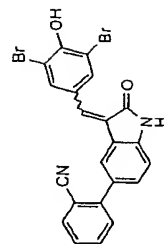


からなる群から選択される、請求項1記載の化合物。

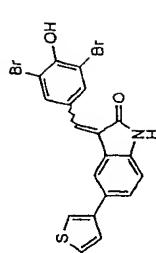
9.

特表2002-514228

(178)



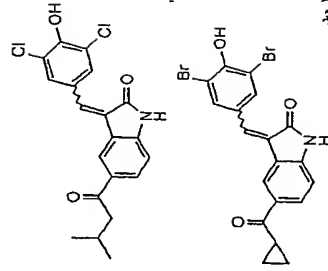
および



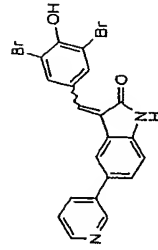
からなる群から選択される、請求項1記載の化合物。

10.

特表2002-514228



および



からなる群から選択される、請求項1記載の化合物。

11. 化合物3- (3, 5-ジプロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-5-ピリド-3-イル-1, 3-ジヒドロ-インドル-2-オン、ならびにその医薬上許容される塩および溶媒和物。

12. E型幾何異性体である、請求項1~11のいずれか1項に記載の化合物。

13. Z型幾何異性体である、請求項1~11のいずれか1項に記載の化合物。

14. Z型幾何異性体とE型幾何異性体の混合物である、請求項1~11のいずれか1項に記載の化合物。

15. キラル炭素原子を有し、右旋性である、請求項1~11のいずれか1項に記載の化合物。

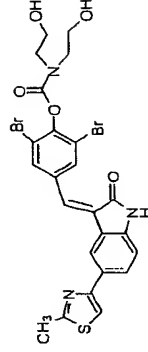
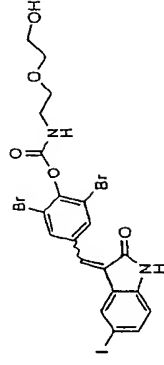
16. キラル炭素原子を有し、左旋性である、請求項1~11のいずれか1項に記載の化合物。

17. キラル炭素原子を有し、右旋性と左旋性の混合物である、請求項1~11のいずれか1項に記載の化合物。

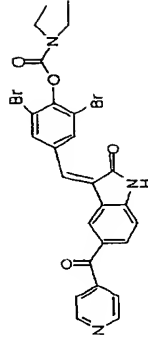
18. 生分解性エステル、生分解性アミド、生分解性カルバマート、生分解性カーボネートまたは生分解性ウレイドであり、前記生分解性機能が式(1)の化合物中R<sup>2</sup>で表されるOH基と関連している、請求項1~17のいずれか1項に記載の化合物のプロドラッグ。

19. OH基がカルバモイル複合体と結合して生加水分解性カルバマートとなり、ここでそのカルバモイル複合体がジエチルアミノカルボニル、N-(2-ヒドロキシエチル)アミノカルボニル、N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノカルボニル、ヒドロキシエチルオキシエチルアミノカルボニル、4-モルホリノカルボニルおよび4-メチル-1-ピペラジニルカルボニルからなる群から選択される、請求項18記載のプロドラッグ。

20.



および



から選択される、請求項19記載のプロドラッグ。

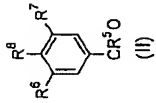
21. OH基がカルボネート複合体と結合して生加水分解性カルボネートとなり、ここでそのカルボニル複合体がフェニルメチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、およびヒロジメチルオキシカルボニルからなる群から選択される、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

22. OH基がエステル複合体と結合して生加水分解性エステルとなり、ここでそのエステル複合体が1-ブチルカルボニルオキシメチルである、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

23. 治療に用いられる請求項1～22のいずれか1項に記載の化合物。

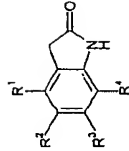
24. 医薬上許容される塩と、医薬上有効な量の請求項1～22のいずれか1項に記載の化合物を含んでなる医薬組成物。

25. 式 (II)



(式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は請求項1の定義に同じ)の化合物を、式 (II)

I)



(III)

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は請求項1の定義に同じ)の化合物と反応させることを含んでなる、請求項1に記載の式 (I)の化合物の製造方法。

26. c R a f キナーゼによって媒介される疾患の治療のための医薬の製造における、請求項1～22のいずれか1項に記載の化合物の使用。

27. 腫瘍の増殖を阻害する、器官移植の拒絶反応を防ぐ、慢性的創傷を治

療する、または再狭窄、慢性的閉塞リウマチ、血管形成、肝硬変、アテローム性動脈硬化症、腎炎、糖尿病性腎症、悪性腎硬化症、血栓性微小血管障害症候群、糸球体症、乾癬、真性糖尿病、炎症、および神経変性病からなる群から選択される病状を治療する医薬の製造における、請求項1～22のいずれか1項に記載の化合物の使用。

28. c R a f キナーゼによって媒介される疾患を治療する方法であって、薬理学上有効な量の請求項1～22のいずれか1項に記載の化合物をそれを含むとする哺乳類に投与する工程を含んでなる方法。

29. 腫瘍の増殖を阻害する、器官移植の拒絶反応を防ぐ、慢性的創傷を治療する、または再狭窄、慢性的閉塞リウマチ、血管形成、肝硬変、アテローム性動脈硬化症、腎炎、糖尿病性腎症、悪性腎硬化症、血栓性微小血管障害症候群、糸球体症、乾癬、真性糖尿病、炎症、および神経変性病からなる群から選択される病状を治療する方法であって、薬理学上有効な量の請求項1～22のいずれか1項に記載の化合物をそれが必要とする患者に投与する工程を含んでなる方法。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D209/34 A61K31/40 C07D417/04 C07D401/04 C07D413/04 C07D401/12 C07D405/06 C07D417/06 C07D413/06 C07D403/06 C07D403/04 //C07D41/04,221:00, According to the national Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		Int. Application No. PCT/EP 98/04844
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Category: 1 Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages		
X WO 97 25986 A (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 24 July 1997 * page 32, compound 32 * A WO 96 40116 A (SUGEN, INC.) 19 December 1996 see claims A GB 2 306 108 A (NERCK & CO., INC.) 30 April 1997 see claims --- -/--	Referred to claim No. 1 1,27,29 1,27,29	
Further documents are listed in the continuation of list C		
Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "T" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other special reason (as specified) "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "X" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 26 November 1998		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5818, Postfach 2 D-69115 Heidelberg Tel. (+49-720) 340-2040, Tx. 31 651 400 M, Fax (+49-720) 340-3018		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5818, Postfach 2 D-69115 Heidelberg Tel. (+49-720) 340-2040, Tx. 31 651 400 M, Fax (+49-720) 340-3018		

Form PCT/ISA/10 (second sheet) July 1993

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D209/00, C07D471/04, 235:00, 221:00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		Int. Application No. PCT/EP 98/04844
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Category: 1 Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages		
P, X WO 98 07695 A (SUGEN, INC.) 26 February 1998 * page 101, compound 18, 5 and 8, 8; page 144, compound 10723-A-4; page 145, compound 10723-B-4 and -C-4; page 146, compound 10723-D-4; page 147, compound 10723-F-4; page 148, compound 10723-G-4 * -----	Referred to claim No. 1,27,29	
Further documents are listed in the continuation of list C		
Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "T" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other special reason (as specified) "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "X" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 26 November 1998		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5818, Postfach 2 D-69115 Heidelberg Tel. (+49-720) 340-2040, Tx. 31 651 400 M, Fax (+49-720) 340-3018		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5818, Postfach 2 D-69115 Heidelberg Tel. (+49-720) 340-2040, Tx. 31 651 400 M, Fax (+49-720) 340-3018		

Form PCT/ISA/10 (second sheet) July 1993



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family members		Total Application No	
						PC1/E: 98/04844	
WO 9725986	A	24-07-1997		AU 1398697 A	11-08-1997		
				AU 1398797 A	11-08-1997		
				CA 2214744 A	24-07-1997		
				CA 2214759 A	24-07-1997		
				EP 0815859 A	07-01-1998		
				EP 0816338 A	07-01-1998		
				HU 9800757 A	28-07-1998		
				WO 9726242 A	24-07-1997		
				NO 974280 A	11-11-1997		
WO 9640116	A	19-12-1996		AU 6044196 A	30-12-1996		
				BR 9606410 A	30-12-1997		
				CA 2192797 A	19-12-1996		
				EP 0769947 A	02-05-1997		
				JP 10504323 T	28-04-1998		
				NO 965377 A	12-02-1997		
				US 5792783 A	11-06-1998		
				US 5634504 A	10-11-1998		
GB 2306138	A	30-04-1997		NONE			
WO 9807695	A	26-02-1998		AU 4155697 A	06-03-1998		

Form PCT/ISA/210 (Second Sheet) (July 1992)

フロントページの続き

特コード(参考)

特許記号

F I

A 61 K

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

A 61 K

31/4245

31/427

31/429

31/437

31/4439

31/496

31/53

31/5377

1/16

A 61 P

3/10

7/02

9/00

9/10

101

13/12

17/02

17/06

19/02

25/00

29/00

35/00

37/06

43/00

43/00

C 07 D

401/04

401/06

401/12

403/04

405/06

409/04

409/06

413/04

413/06

417/04

417/10

417/12

471/04

487/04

513/04

102

108Q

137

139

325

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, K E, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, D K, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, L V, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, U S, UZ, VN, YU, ZW

(72)発明者 デイビッド、ケンダル、ユング  
アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサ  
ーチ、トライアングル、パーク、ファイ  
ブ、ムーア、ドライブ グラクソ、ウェル  
カム、インコーポレーテッド内

(72)発明者 フィリップ、アンソニー、ハリス  
アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサ  
ーチ、トライアングル、パーク、ファイ  
ブ、ムーア、ドライブ グラクソ、ウェル  
カム、インコーポレーテッド内

(72)発明者 ロバート、ニール、ハンター、ザ、サード  
アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサ  
ーチ、トライアングル、パーク、ファイ  
ブ、ムーア、ドライブ グラクソ、ウェル  
カム、インコーポレーテッド内

(72)発明者 ジェイムズ、マービン、ビール  
アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサ  
ーチ、トライアングル、パーク、ファイ  
ブ、ムーア、ドライブ グラクソ、ウェル  
カム、インコーポレーテッド内

(72)発明者 スコット、ディッカーソン  
アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサ  
ーチ、トライアングル、パーク、ファイ  
ブ、ムーア、ドライブ グラクソ、ウェル  
カム、インコーポレーテッド内

(72)発明者 カレン、エリザベス、ラッキー  
アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサ  
ーチ、トライアングル、パーク、ファイ  
ブ、ムーア、ドライブ グラクソ、ウェル  
カム、インコーポレーテッド内

(72)発明者 マイケル、ロバート、ビール  
アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサ  
ーチ、トライアングル、パーク、ファイ  
ブ、ムーア、ドライブ グラクソ、ウェル  
カム、インコーポレーテッド内